

Aus der Klinik und Poliklinik Strahlentherapie und Radioonkologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Claus Belka

Analyse des metabolischen Primärtumorzumens im Verlauf der
Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cherylina Wijaya

aus

Jakarta

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatte:r: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatte:r: apl. Prof. Dr. med. Dominik Rüttinger

PD Dr. Thomas Düll

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Farkhad Manapov

Dekan: Prof. Dr.med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Roengvoraphoj, Olarn, Cherylina Wijaya*, Chukwuka Eze, Minglun Li, Maurice Dantes, Julian Taugner, Amanda Tufman, Rudolf Maria Huber, Claus Belka, and Farkhad Manapov. "Analysis of primary tumor metabolic volume during chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer." Strahlentherapie und Onkologie 194, no. 2 (2018): 107-115.*

*geteilte Erstautorenschaft

Roengvoraphoj, Olarn, Chukwuka Eze, Cherylina Wijaya, Maurice Dantes, Julian Taugner, Amanda Tufman, Rudolf Maria Huber, Peter Bartenstein, Claus Belka, and Farkhad Manapov. "How much primary tumor metabolic volume reduction is required to improve outcome in stage III NSCLC after chemoradiotherapy? A single-centre experience." European journal of nuclear medicine and molecular imaging 45, no. 12 (2018): 2103-2109.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung.....	6
1.2 Epidemiologie.....	9
1.2.1 Inzidenz und Mortalität	9
1.3 Tumorstadium	10
1.4 18F-FDG-PET/CT.....	13
1.4.1 Stellenwert des 18F-FDG-PET/CT bei Lungenkarzinomen	14
1.4.2 Remissionsstatus	16
1.4.3 PET-Parameter	18
1.5 Therapie des NSCLC	21
1.5.1. Frühes Stadium I-IIa	21
1.5.2. Lokal fortgeschrittenes Stadium IIb/III.....	23
1.5.3. Metastasiertes Stadium IV.....	25
2. Patienten und Methoden.....	28
2.1 Patientenauswahl	28
2.2 18F-FDG-PET/CT.....	29
2.3 Behandlung	30
2.3.1 Chemotherapie.....	30
2.3.2 Strahlentherapie	31

2.4 Nachsorge	37
2.5 Statistik.....	37
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Patientencharakteristika	39
3.2 Behandlungscharakteristika	42
3.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)	43
3.4 Allgemeines Gesamtüberleben (OS)	45
3.4.1 Überleben in Abhängigkeit von PET-Parametern.....	48
3.5 Multivariate Analyse	53
4. Diskussion	55
5. Zusammenfassung	64
6. Literatur	66
7. Danksagung	83
8. Eidesstattliche Versicherung	84

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Bei Lungenkarzinomen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Tumoren, die aus mehreren histologischen Subtypen besteht. Man unterscheidet zwei Haupttypen von Lungenkrebs: kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und den nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC).

Das SCLC repräsentiert circa 20% aller Lungenkrebsarten [1] und zeichnet sich durch schnelles Wachstum, eine hochaggressive Tumorbilogie mit frühzeitigem Risiko eines lokoregionalen Rezidivs und einer weiten Fernmetastasierung aus. Etwa 70 % der Menschen mit SCLC haben einen Tumor, der zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert ist. In der Regel weist dieser Krebs ein aggressives Wachstum auf und spricht gut auf Chemotherapie und Strahlentherapie an.

Das NSCLC umfasst circa 80% aller Lungenkrebsarten und wird weiter in drei Typen klassifiziert: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome [2]. Über die Hälfte der betroffenen Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung auf, wobei eine chirurgische Resektion möglicherweise keine Option darstellt.

Für die Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III ist eine konkomitante Radiochemotherapie (CRT) gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit PD-L1-Inhibition der aktuelle Behandlungsstandard [3, 4].

Zu den typischen Prognosefaktoren für NSCLC gehören Alter, Allgemeinzustand, Tumorstadium, Raucherstatus und Tumorstadium. Taugner et al. beschrieben einen

Überlebensscore in den das Alter, Raucherstatus, Tumor-assoziiierter Atelektase und Histologie einfließen. Patienten, die hierbei in der Hoch-Risiko-Gruppe sind, haben insgesamt eine eingeschränkte Prognose mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 18% im Vergleich zur Niedrig-Risikogruppe mit 57% [5]. Die Rolle moderner bildgebender Verfahren wurde hierbei nicht berücksichtigt, wenngleich diese zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (CT) als sogenanntes PET-CT oder in Kombination mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine nicht-invasive Diagnosetechnik, die sowohl bei der Primärdiagnostik als auch bei der Erkennung des Ansprechens des Tumors auf eine multimodale Behandlung hilfreich sein kann – sie wird heutzutage weltweit als Standarddiagnostik eingesetzt [6].

Auch für die Erstellung einer Bestrahlungsplanung oder Zielvolumendefinition kommt das PET-CT häufig zum Einsatz. In der PERTAIN Studie wurde ein Gesamtüberlebensvorteil bei Patienten beobachtet, die ein PET-CT zur Therapieplanung erhielten [7].

In einer kürzlich veröffentlichten multizentrischen Phase-III-Studie wurde der Prozentsatz des nach der Induktionschemotherapie verbleibenden stoffwechselaktiven Tumors im PET-CT (SUV) als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) bestimmt und kann als Parameter für die Behandlung nach der Induktionschemotherapie verwendet werden [8]. In diversen Studien wurde der SUV-Wert als prognostischer Faktor bei Patienten mit NSCLC bestätigt [9, 10]. Die Bedeutung des maximalen

SUV (SUVmax) kann jedoch begrenzt sein, da er nur den Wert eines einzelnen Voxels darstellt und nicht die gesamte Tumorlast adäquat widerspiegelt [11].

Aus diesem Grund wurde in dieser retrospektiven Analyse ein anderer Parameter analysiert, der nicht nur die metabolische Aktivität des Tumors, sondern auch die dreidimensionalen volumetrischen Daten berücksichtigt. Pellegrino et al. untersuchten die prognostische Rolle von PET-Parametern inklusive des metabolischen Tumor Volumens (MTV) und fanden heraus, dass das MTV des Primärtumors (PT-MV) eine hohe Bedeutung sowohl für das PFS ($p=0,03$) als auch für das OS ($p=0,04$) hat [12]. In der Studie ACRIN 668/RTOG 0235 wurde die Bedeutung des MTV bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIb-III untersucht. Für ein PT-MV $<17,4 \text{ cm}^3$ als Cutt-off-Wert wurde ein OS-Vorteil gefunden ($p < 0,001$). Ein hohes Ganzkörper MTV war ebenfalls signifikant mit hohen lokoregionalen Rezidivraten assoziiert [13]. Sharma et al. analysierten 60 Patienten mit NSCLC, die eine Platin-basierte Chemotherapie erhielten. MTV und Gesamt-Läsionsglykolyse (TLG) mit Cutoff-Werten von 120 bzw. 800 cm^3 korrelierten hierbei mit dem Gesamtüberleben, jedoch erwies sich in der multivariaten Analyse nur das MTV als unabhängiger prognostischer Marker für das OS [14].

Die Definition von optimalen Cut-off-Werten für volumetrische FDG-PET/CT-Parameter würde die Verwendung dieser bildgebenden Parameter in der klinischen Routinepraxis weiter erleichtern und könnte neue Wege für die Schätzung der Prognose auf der Grundlage des metabolischen Staging eröffnen.

In dieser Studie wurden die Aussagekraft der volumetrischen PET-Parameter zur Schätzung des OS bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem NSCLC und die optimalen Cutoff-Werte vor und nach der Einleitung einer thorakalen Bestrahlung

untersucht. Außerdem wurde die prognostische Rolle von PT-MV Veränderung mittels PET-CT vor, während und nach einer definitiven CRT bei Patienten mit NSCLC in Stadium III untersucht. Neben den PET-Parametern wurden weitere prognostische Faktoren wie das Geschlecht, Allgemeinzustand, Remissionsstatus im Hinblick auf OS und PFS untersucht.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Die Lungenkarzinomraten variieren weltweit, was geografische Unterschiede beim Tabakkonsum und der Luftqualität widerspiegelt [15]. Die höchste Inzidenz findet sich in Mittel-/Osteuropa und in Asien mit altersstandardisierten Inzidenzraten von 53,5 bzw. 50,4 pro 100000 Einwohnern. In Europa zeigte sich für 2017 ein Rückgang von 10,7 % in 5 Jahren mit einer Inzidenz von 33,3/100000 bei Männern und einem Anstieg von 5,1 % und einer Inzidenz von 14,6/100000 bei Frauen [16]. Für 2018 betragen in den USA die geschätzten Lungenkarzinom Neuerkrankungen 121680 für Männer und 112350 für Frauen, also insgesamt 234030 [17]. Nach Angabe des Robert Koch-Instituts waren in Deutschland im Jahr 2016 circa 21500 Frauen und 36000 Männer an einem Lungenkarzinom erkrankt (siehe Abbildung 1).

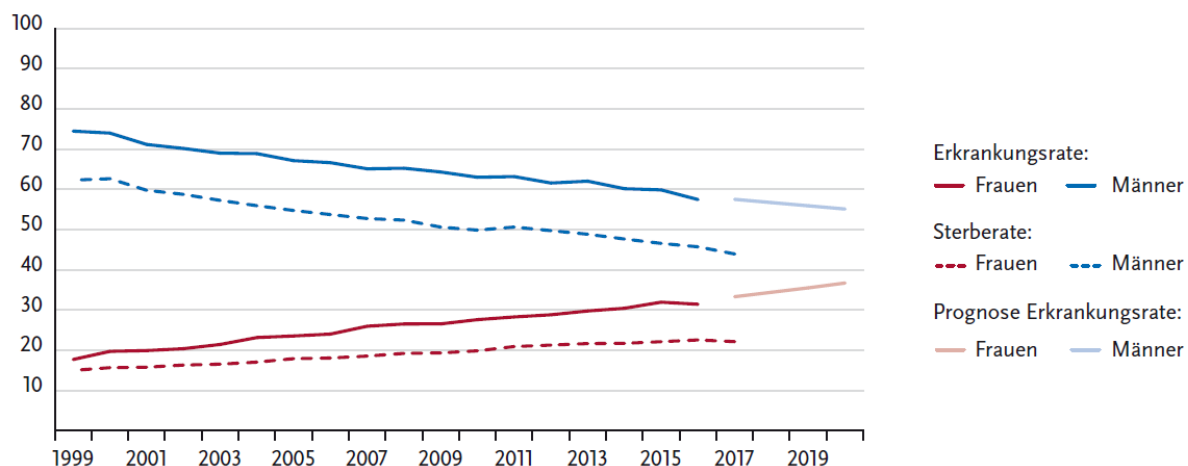


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017 (Robert Koch-Institut).

1.3 Tumorstadium

Bei Erkrankung am Lungenkarzinom variiert die Überlebensrate je nach Tumorlokalisationen und Tumorausdehnung erheblich. Vor der Festlegung des Therapiekonzeptes müssen im Rahmen eines Tumorstagings Primärtumorausdehnung, regionäre Lymphknoten- und Fernmetastasierung erfasst werden. Hierfür sind verschiedene Untersuchungen notwendig, wie z. B. eine PET/CT-Bildgebung [18] und eine MRT-Bildgebung des Schädels mit einem Kontrastmittel [19]. Zur Einteilung wird die sogenannte TNM-Klassifikation nach IASLC/UICC 8 herangezogen. Sie ist seit 01.01.2017 gültig [20] und basiert auf einer umfangreichen internationalen Datenbank. Die TNM 8-Klassifikation unterteilt Lungenkarzinome allgemein anhand ihrer Größe und der Ausdehnung. Die Buchstaben stehen dabei für die bestimmte Merkmale: T= Primärtumor, N= Befall von regionären Lymphknoten, M= Fernmetastasierung (siehe Tabelle 1-3).

Gegenüber vorherigen Versionen wurde z.B. das Metastasenstadium (M) signifikant geändert (M1 mit M1a-, M1b- und M1c-Unterkategorien; siehe hierzu Tabelle 3).

Tumor	Beschreibung
T1 - T1a - T1b - T1c	Tumorgröße bis 3 cm Tumorgröße 1 cm oder kleiner Tumor größer als 1 cm, kleiner als 2 cm Tumor größer als 2 cm bis 3 cm
T2 - T2a - T2b	Tumor größer als 3 cm bis 5 cm, oder Infiltration des Hauptbronchus Tumor größer als 3 cm, kleiner als 4 cm Tumor größer als 4 cm bis 5 cm
T3	Tumor größer als 5 cm bis 7 cm, oder Infiltration der Pleura parietalis, der Thoraxwand, des Nervus phrenicus oder separate Metastase(n) im gleichem Lungenlappen
T4	Tumor größer als 7 cm oder Infiltration folgender Organe: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, Blutgefäße, Trachea, Nervus recurrens laryngeus, Ösophagus, Wirbelkörper oder Separate Metastase in anderem ipsilateralen Lungenlappen

Tabelle 1: T-Stadium nach TNM 8 [21]

Lymphknotenbefall	Beschreibung
N1	Ipsilaterale peribronchiale Lymphknotenmetastasen
N2	Ipsilaterale mediastinale oder subkarinale Lymphknotenmetastasen
N3	Kontralaterale mediastinale oder hiläre oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 2: Lymphknotenbefall nach TNM 8 [22]

Fernmetastasen	Beschreibung
M1a	kontralaterale Tumormanifestation oder maligner Pleuraerguss oder Perikarderguss
M1b	Solitäre extrathorakale Metastase
M1c	Mehr als zwei extrathorakale Metastasen

Tabelle 3: Fernmetastasen nach TNM 8 [23]

Eine solitäre extrathorakale Metastase wird als M1b und ab zwei extrathorakalen Metastasen als M1c klassifiziert. Tufman et al. beschrieben, dass die Überlebensrate bei Stadium M1b-Patienten signifikant besser ist als M1c-Patienten (15,2 vs. 7,3 Monate, $p = 0,0029$) [21].

1.4 18F-FDG-PET/CT

Heutzutage verbinden moderne Geräte die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der Computertomographie (CT). Die Funktion der beiden Bildgebungsverfahren ist eine komplett unterschiedliche und dementsprechend liefern sie verschiedene Informationen. Mittels PET/CT Gerät ist es möglich, beide Bildgebungsverfahren gleichzeitig durchzuführen. Im Anschluss werden die Bilder fusioniert. Vor der PET-Untersuchung wird eine radioaktiv markierte Substanz – auch Tracer genannt – z.B. Fluor-18-Deoxyglucose (18F-FDG) intravenös verabreicht [24]. Der Tracer wird in dem Körperbereich aufgenommen, in dem aktuell ein aktiver Stoffwechsel vorhanden ist. Die Verteilung im Körper wird mit Hilfe der PET-Kamera 60-90 Minuten nach der Verabreichung des Tracer sichtbar gemacht. Zusätzlich werden gleichzeitig 20 mg Furosemid und 10-20 mg Butylscopolamin gespritzt. Nach der Fertigstellung von PET-Daten werden Ganzkörper-CT-Scans nach intravenöser Injektion von einem 120 ml Kontrastmittel durchgeführt. CT-Scans, die eine höhere Ortsauflösung aufweisen, werden u.a. für die PET-Abschwächungskorrektur verwendet [18].

Lungenkarzinome und deren Metastasen haben meistens eine höhere Stoffwechselaktivität als normales Gewebe. Der aktive Stoffwechsel lässt sich mit der PET darstellen. Häufig kommt 18F-FDG als Substanz zum Einsatz, das u.a. auch in der Diagnostik beim malignem Melanom und Magen-Darm-Tumoren eingesetzt wird [25, 26]. Weiterhin gibt es als Substanz O-(2-[18F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin (18F-FET), das bei Hirntumoren wie z.B. Glioblastom verabreicht kann [27]. Unter Verwendung des Tracers Ga68-PSMA können nicht nur Tumoren der Prostata, sondern auch Metastasen sichtbar gemacht werden [28]. 68-Dotatate und das Gallium-67-

DOTATOC ermöglichen den Nachweis von neuroendokrinen Karzinomen wie z.B. Karzinoiden oder Meningeomen [29, 30].

1.4.1 Stellenwert des 18F-FDG-PET/CT bei Lungenkarzinomen

Die PET/CT spielt eine wichtige Rolle bei der Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen und liefert Information über Tumorausdehnung sowie Fernmetastasierung. Es wurden viele Studien durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit des 18F-FDG-PET/CT zur Untersuchung des Primärtumors sowie der beteiligten Lymphknotenmetastasen zu zeigen und ihren Wert für die prognostischen Faktoren bei Lungenkrebs zu beurteilen.

In einer Studie an 100 Patienten mit neu diagnostiziertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wurde bei 80% der Patienten ein 18F-FDG-PET/CT durchgeführt. Neun Patienten hatten Metastasen, die mittels PET, aber nicht durch eine konventionelle Bildgebung erkannt wurden [31].

Eine erhöhte metabolische Aktivität der Läsion spricht für die maligne Erkrankung. In einer letzten retrospektiven Studie mit über 700 Patienten zeigte sich eine diagnostische Genauigkeit des PET-CT von 93,5%, während die falsch positive Rate bei 6,5% lag [32]. Orlacchio und Kollegen untersuchten 50 solitäre Lungenläsionen mittels PET-CT. Ein mittlerer SUV-Wert von bösartigen Läsionen betrug 4,7 gegenüber 1,08 bei gutartigen Läsionen [33]. In einer Metaanalyse konnte die diagnostische Genauigkeit des PET/CT bei Lungentumoren bestätigt werden [34]. Erstaunlicherweise konnten Cuaron und Kollegen zeigen, dass eventuell durch das PET/CT anhand der metabolischen Aktivität der FDG-Aufnahme zwischen

verschiedenen Pathologien unterschieden werden kann [35]. So wurde beispielsweise gezeigt, dass Plattenepithelkarzinome eine deutlich höhere FDG-Aufnahme haben als Bronchioloalveolarkarzinome, Adenokarzinome und Karzinoidtumore. Weiterhin gibt es einen potenziellen Zusammenhang zwischen SUVmax und dem pathologischen Tumorstadium. Das Tumorstadium I hatte den niedrigsten SUV-Wert im Vergleich zu anderen Tumorstadien ($p < 0,0001$). Bezüglich der Molekularbiologie zeigten sich signifikante Unterschiede in SUVmax zwischen EGFR und K-RAS Mutationen: Niedrige SUVmax-Werte wurden bei der EGFR-Mutation beobachtet [36].

In einer großen multizentrischen Studie (PLUS-Trial) erhielten Patienten entweder ein Staging mittels PET/CT oder ein konventionelles diagnostisches Verfahren. Die zusätzliche Durchführung des PET/CT zur Komplettierung des Stagings verhinderte bei jedem fünften Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelligen Lungenkrebs eine unnötige Operation [37].

In der Bestrahlungsplanung ist nicht nur die konventionelle Bildgebung notwendig, sondern auch eine Bildgebung, die relevante biologische Informationen liefert. Bei Patienten mit Lungenkarzinom ist eine Definierung des Zielvolumens zum Teil sehr schwierig. Bei Patienten, die eine Atelektase aufweisen, ist das PET-CT sehr hilfreich, um die Grenze zwischen Tumor und Atelektase zu definieren [38]. Anhand des PET-CTs kann eine exakte Zielvolumendefinition durchgeführt werden und es können Risikoorganen besser geschont werden. Somit können möglichst viele Tumorzellen abgetötet werden und möglichst wenige normale Gewebezellen geschädigt werden.

In der aktuellen Leitlinien wird zur Bestrahlung ein Planungs-PET/CT empfohlen, es sollte vorzugsweise in der Bestrahlungsposition durchgeführt werden [39]. Darüber hinaus wird das PET/CT insbesondere in der IMRT/VMAT-Planung bevorzugt, die eine ungleichmäßige Dosisintensität und Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens ermöglicht [40]. In einer großen Metaanalyse mit 36 Studien zeigte sich, dass ein neues PET/CT für die Bestrahlungsplanung auch nach einem engen Intervall von drei bis vier Wochen einen signifikanten Einfluss auf die Zieldefinition hat. Etwa bei zwei von fünf Patienten ergibt sich eine signifikante Änderung der Zieldefinition und einer von fünf Patienten war aufgrund einer metastasierenden Erkrankung nicht mehr für eine Radiochemotherapie geeignet, was die Ansicht unterstützt, dass das PET/CT vor der Dosisplanung durchgeführt werden sollte [41]. In einer kleinen retrospektiven Studie mit 25 Patienten konnte der Nutzen der Verwendung von 4D-PET/CTs zur Quantifizierung der Tumorbewegung in einer Atmungsphase im Vergleich zum Slow-CT in der Strahlentherapieplanung bestätigt werden [42]. Aufgrund der hohen Anschaffungskosten ist das 4D-PET/CT bisher noch kein Standardverfahren.

1.4.2 Remissionsstatus

Das PET/CT wird häufig zur Beurteilung des Ansprechens nach abgeschlossenen Radiochemotherapie verwendet, jedoch kann die Interpretation der Befunde aufgrund der FDG-Aufnahme im bestrahlten Bereich durch strahleninduzierte Pneumonitis, Entzündung und Fibrose schwierig sein [43]. Zur Beurteilung des Remissionsstatus im CT werden *Response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST-Kriterien) angewendet, die im Jahr 2000 eingeführt wurden [44]. Diese

Kriterien hängen von Größenmessungen ab, einschließlich zweidimensionaler Tumormessungen. Die Kombination von CT und FDG-PET soll die Genauigkeit und Früherkennung des Lokalrezidivs oder des systemischen Progresses besser identifizieren. Die Verwendung der PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (PERCIST) hat sich als Prädiktor für die Therapieansprechen erwiesen [45] (siehe Tabelle 4).

Tumoransprechen	Kriterien
Komplette metabolische Remission	visuelles Verschwinden aller metabolisch aktiven Tumore
Partielle metabolische Remission	> 30% Rückgang des SUL-Peaks in der Läsion mit dem größten Uptake
Progress	> 30% Zunahme des SUL-Peaks in der Läsion mit dem größten Uptake
Stabiler Befund	andere Kriterien nicht erfüllt

Tabelle 4: PERCIST Kriterien[45]

Tauhardt und Kollegen zeigten, dass bei Patienten mit NSCLC die systemische Progression während des behandlungsfreien Intervalls nach palliativer Chemotherapie mittels PET früher als mit CT erkannt werden konnte [46].

In der kürzlich veröffentlichten multizentrischen Phase-III-Studie wurde der Prozentsatz des nach der Induktionschemotherapie verbleibenden SUV-Wertes als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben und des progressionsfreien

Überlebens ermittelt und kann als Parameter für die Behandlung nach der Induktionstherapie verwendet werden [8].

Derzeit gibt es kein Standardverfahren für die optimale bildgebende Methode zur Beurteilung des Tumoransprechens bei Lungenkarzinomen.

1.4.3 PET-Parameter

Das PET wurde initial für die Messung der in vivo Radioaktivitätskonzentration konzipiert, die in direktem Zusammenhang mit der FDG-Konzentration steht. Die beiden wichtigsten Variationsquellen sind die Menge der injizierten FDG und die Patientengröße. Um die FDG-Akkumulation in Tumoren zur Beurteilung der Tumorausdehnung zu messen, gibt es verschiedene Methode. Um Schwankungen zumindest bis zur ersten Ordnung auszugleichen, wird häufig der standardisierte Aufnahmewert (SUV) als relatives Maß für die FDG-Aufnahme verwendet [47]. Das SUV-Maximum (SUVmax) ist der höchste Voxelwert innerhalb eines Zielgebiets bzw. Region of Interest (ROI) und damit unabhängig von der Größe des ROI, während der SUVmean als mittlerer Aufnahmewert aller Voxel innerhalb eines ROI definiert ist. SUVmax-Werte werden typischerweise für abnormale Läsionen verwendet, während SUVmean-Werte am besten für die organbasierte Aufnahmebewertung verwendet werden [48].

Höhere SUVmax und SUV-Mittel waren mit schlechterer Lokalrezidivrate vor allem bei Patienten mit Adenokarzinomen assoziiert, diese führten aber nicht zu einem schlechteren PFS oder OS. Es wurde vermutet, dass dies mit einem höheren Fernmetastasierungspotenzial bei Adenokarzinomen zusammenhängen könnte [49].

Muto und Kollegen untersuchten den SUVmax-Wert im Primärtumor mit oder ohne Lymphknotenmetastasen. SUVmax-Werte von Primärtumoren bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung war signifikant niedriger als bei Patienten mit Beteiligung, sowohl beim Adenokarzinom als auch beim Plattenepithelkarzinom [50]. Jedoch gab es keine Korrelation zwischen SUV-Werten bei den Patienten in den Tumorstadien N1 und N2.

Weitere mögliche Korrelationen zwischen der DNA-Reparaturfähigkeit (DRC), gemessen in peripheren Lymphozyten mit einem modifizierten Host Cell Reactivation Assay und dem SUVmax des Primärtumors sowie der regionalen Lymphknoten auf PET-Scans wurden untersucht [51]. Das SUVmax des Primärtumors war bei der Diagnose invers mit dem Lymphozyten DRC assoziiert ($p = 0,032$), insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ($p = 0,015$).

Zusammenfassend zeigen alle Studien, dass hohe SUVmax-Werte ein Indikator für die metabolische Tumorlast sind und ein höheres Risiko für das Ausmaß der Krankheit und die Gesamtüberlebenszeit darstellen.

Zudem wurde das SUVmax, das nur den Punkt der größten metabolischen Aktivität innerhalb eines Tumors darstellt, sowie die TLG, die durch Multiplikation des SUV-Mittelwertes mit dem metabolischen Volumen des Tumors berechnet wird, in vielen Studien untersucht, um die globale metabolische Aktivität in ganzen Tumoren besser widerzuspiegeln. Mehrere Studien konnten zeigen, dass das MTV und die TLG im Vergleich zu SUVmax eine überlegene Korrelation mit dem progressionsfreien und Gesamtüberleben beim NSCLC darstellen [52, 53]. Anwar et al. fanden dass TLG Cut-Off-Werte über 33,6 mit einem schlechten Gesamtüberleben korrelierten [54]. Ähnliche Ergebnisse wurde von japanischen Kollegen mit dem Cutt-off-Wert von 33

bestätigt [53]. Darüber hinaus haben andere Studien den prognostischen Wert der TLG bei Patienten mit anderen Tumorerkrankung wie z.B. gastrointestinalen und gynäkologischen Karzinomen nachgewiesen [55, 56].

Die initiale Tumorlast ist ein etablierter Prognosefaktor für das Lungenkarzinom unabhängig vom Tumorstadium und der Behandlung [57, 58]. Am geeignetsten könnte die Tumorlast durch das MTV repräsentiert sein. Dies ist ein PET/CT-Parameter, der das Tumorgewebe mit FDG-Aktivität charakterisiert. Dieser Parameter berücksichtigt die beiden Charakteristika der dreidimensionalen volumetrischen Daten und der metabolischen Aktivität von Tumor.

Außerdem sind verschiedene Cut-off-Werte für das MTV in der Literatur beschrieben. Bei einem MTV von mehr als 120 cc betrug die Überlebensrate nach 9 Monaten 17,14%, und 12 Monaten überlebte keiner der Patienten, während bei einem MTV von weniger als 120 cc die Überlebensrate nach 9 und 12 Monaten 55,67% betrug [14]. Ohri et al. berichteten, dass ein MTV über 90 cc mit einem schlechten PFS bei NSCLC-Patienten, die mit gleichzeitiger CRT behandelt wurden, assoziiert war [59]. Wichtig ist, dass in dieser Studie auch beschrieben wurde, dass ein MTV <25 cc nach der multimodalen Behandlung die Gesamtrate der lokalen Progression signifikant reduziert.

Der programmierte Todesligande 1 (PD-L1) gilt als Marker der Immuntoleranz. Seine Expression wird als nützlich für die Immuntherapie durch Immunkontrollpunktinhibitoren beim NSCLC angesehen. In einer kürzlich publizierten Studie wurde ein ¹⁸F-FDG PET/CT-basierter Marker anhand des Verhältnisses von metabolisch aktivem Volumen zum Läsionsvolumen (MMVR) und Tumorgewebe-Expression von PD-L1 analysiert [60]. Das morphologische Tumolvolumen (MoTV)

wurde anhand der Läsionsdarstellung auf CT-Bildern berechnet. Das MMVR wurde durch Division des MTV durch MoTV berechnet und als Prozentsatz dargestellt. Die PD-L1-Expression und eine niedrige MMVR korrelierten signifikant mit dem klinischen Verlauf. Diese Studie stellt die MMVR mithilfe von MTV als neuen bildgebenden, prognostisch relevanten Parameter vor.

1.5 Therapie des NSCLC

1.5.1. Frühes Stadium I-IIa

Im Frühstadium des NSCLC ist eine Operation eine valide Behandlungsoption. Dies kann entweder durch die Entfernung des kompletten betroffenen Lungenlappens (Lobektomie) oder durch die Entnahme eines kleineren Stückes der Lunge (Hülsenresektion, Segmentektomie oder Keilresektion) erfolgen. Gleichzeitig wird die mediastinale Lymphknotendisektion zur Abklärung des Lymphknotenstatus durchgeführt. Alternativ kommt eine stereotaktische Bestrahlung (SABR) in Frage, jedoch fehlen noch große randomisierten Studie, die die SABRT mit der Operation vergleichen. Verschiedene SABR-Dosisfraktionierungsschemata von weniger als 5 Fraktionen mit einer kumulativen biologisch wirksamen Dosis (BED) ≥ 100 Gy für periphere Lungenherde sind beschrieben. Bei zentral gelegenen Tumoren wurde aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsrisikos eine Hypofraktionierung mit z.B. 5-10 Fraktionen verwendet [61, 62]. Die RTOG 0813-Studie bestätigte die Sicherheit der SABR-Durchführbarkeit mit 5 Fraktionen für zentrale gelegene Raumforderung in der Lunge [63]. Die Studie definiert eine Läsion als zentral, wenn diese innerhalb eines 2

cm allseits um den proximalen Bronchialbaum befindlichen Abstands auftritt, was oft auch als "No Fly Zone" bezeichnet wird (siehe Abbildung 2).

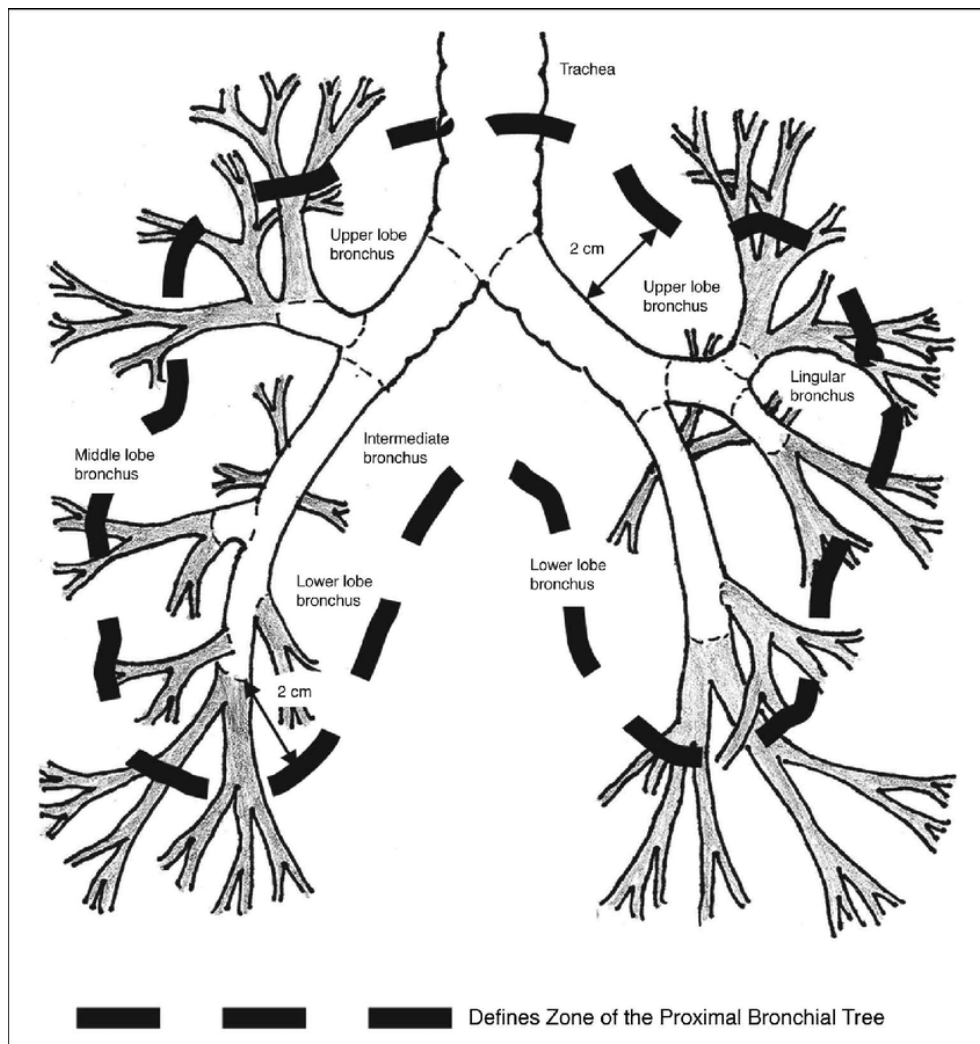


Abbildung 2: Darstellung no fly zone

In einer Internationalen, randomisierten Phase-III-Studien (STARS & ROSEL) wurden insgesamt 58 Patienten mit operablem NSCLC im Stadium T1-2a (<4 cm) N0 M0 eingeschlossen. Die Kohorte wurde 1:1 randomisiert (SABR vs. Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendissektion). Die 3-Jahre-Gesamtüberlebensrate betrug 95% in der SABR-Gruppe im Vergleich zu 79% in der Operationsgruppe ($p=0.037$).

[64]. SABR könnte eine Behandlungsoption für die Patienten mit operablem NSCLC im Stadium I darstellen, jedoch ist die Größe der Kohorte zu klein, um klinische Bedeutung und Evidenz zu erreichen.

1.5.2.Lokal fortgeschrittenes Stadium IIb/III

Die konkomitante Platin-basierte CRT mit einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy ist aktueller Behandlungsstandard beim inoperablen Stadium III NSCLC [65]. Patienten, die mit konkomitanter CRT in kurativer Absicht behandelt werden, erreichen ein medianes Überleben von 15 bis 25 Monaten bzw. eine Fünfjahresüberlebensrate von 10 bis 25% [66].

Hansen und Kollegen führten im Rahmen einer multizentrischen Phase II Studie eine Analyse der Strahlendosis von 60 Gy vs. 66 Gy gleichzeitig mit einer oralen Chemotherapie mit Vinorelbin bei Patientin mit lokal fortgeschrittenem NSCLC durch [67]. Alle 117 Patienten erhielten zunächst eine Induktionschemotherapie mit Carboplatin/Vinorelbin. Es wurden verschiedene Behandlungstechniken eingesetzt, darunter die 3-D konforme Strahlentherapie, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und Rotationsbestrahlung (VMAT). Die Patienten in beiden Gruppen hatten die Therapie ohne schwere hämatologische Nebenwirkungen abgeschlossen. In beiden Gruppen zeigte sich ähnliche lokale Kontroll- und Überlebensraten.

In der letzten Phase III Studie (RTOG 0617) wurde bei Patienten mit inoperablem Lungenkarzinom Stadium III eine Standardtherapie mit Strahlendosis von 60 Gy in 30 Fraktionieren mit einer höheren Dosis von 74 Gy in 37 Fraktionen verglichen [68]. Die Bestrahlung erfolgte in 2 Gy-Fraktionen täglich, entweder mit einer IMRT oder

dreidimensional konformer Strahlentherapie. Alle Patienten erhielten eine konkomitante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel wöchentlich. Außerdem wurden die Patienten für Cetuximab oder Placebo randomisiert. Die mediane Überlebenszeit nach Standarddosis (60 Gy) betrug 28,7 Monate (95% CI 24 - 38,4 Monate), verglichen mit 20,3 Monaten (95% CI 18-24 Monate) für die Gruppe mit 74 Gy ($p = 0,004$). Auch die progressionsfreie Überlebensrate war mit 18,3 % für die Standarddosis besser gegenüber 13 % in der Gruppe mit 74 Gy ($p = 0,055$). Eine Dosisescalation über 60 Gy sowie die zusätzliche Gabe von Cetuximab zeigten keinen Überlebensvorteil, sodass die Standarddosis der Strahlentherapie bei 60 Gy bleibt.

Das optimale konkomitante Chemotherapieschema wurde bislang nicht bestimmt. Häufig verwendete Therapien sind Cisplatin/Etoposid, wöchentlich niedrig dosiertes Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Vinorelbin [69–71]. In Deutschland wird das Cisplatin/Vinorelbin Schema bevorzugt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist eine Induktions- oder Konsolidierungskemotherapie. Eine Metaanalyse zeigte, dass die Konsolidierung durch Chemotherapie nach konkomitanter Radiochemotherapie bei inoperablem lokal fortgeschrittenem NSCLC das Überleben nicht verbessert [72]. Die Immun-Checkpoint Blockade hat allerdings die Standardtherapie des NSCLC dramatisch verändert. Insbesondere monoklonale Antikörper, die auf den programmierten Death-1-Rezeptor (PD-1) /PD-Ligand 1 (PD-L1) gezielt wirken, haben sich in mehreren klinischen Studien als neue therapeutische Instrumente herausgestellt, von denen einige bereits als Standardtherapie zugelassen sind.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PACIFIC), in der Durvalumab vs. Placebo als Konsolidierungstherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC im Stadium III verglichen wird, wurde Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen [3]. Die PD-L1 Expression wurde anhand von Tumorbiopsien analysiert. Insgesamt wurden ca. 700 Patienten randomisiert. Diese erhielten alle 2 Wochen Durvalumab (10mg/kg) oder Placebo für 12 Monate. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PFS und OS durch eine Konsolidierung mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab [4]. Im Juli 2017 erhielt Durvalumab von der FDA die Bezeichnung „Durchbruchstherapie“ in der Behandlung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC, die nach der Radiochemotherapie nicht progredient waren.

1.5.3. Metastasiertes Stadium IV

Bei einem metastasierten Lungenkarzinom beinhaltet die primäre Behandlung in der Regel eine systemische Therapie. Die Behandlungsstrategie sollte Faktoren wie die Histologie inklusive PD-L1 Status, next generation sequencing (NGS), Alter und Komorbiditäten berücksichtigen.

In einer Phase-III Studie (Keynote-024) wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit metastasiertem NSCLC untersucht, die eine PD-L1 Expression von über 50% hatten [73]. Die Gesamtüberlebensrate nach 6 Monaten betrug 80,2% in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 72,4% in der Chemotherapie-Gruppe. Pembrolizumab war mit einem längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben und mit weniger behandlungsbedingten Nebenwirkungen verbunden als die Platin-

basierte Kombinationschemotherapie bei Patienten mit bisher unbehandeltem metastasierten NSCLC und einer PD-L1 Expression von 50% oder mehr.

In der Keynote-189 Studie wurden insgesamt 616 Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR und ALK Mutationen untersucht [74]. Es wurde in 2 Gruppen randomisiert: Pemetrexed und Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin) plus entweder 200 mg Pembrolizumab oder Placebo. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,8 Monate (95% CI, 7,6 bis 9,2) in der Pembrolizumab-Kombinationsgruppe und 4,9 Monate (95% CI, 4,7 bis 5,5) in der Placebo-Kombinationsgruppe. Die Zugabe von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie führte zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben und einem progressionsfreien Überleben als die Chemotherapie allein. Wichtig ist, dass der Überlebensvorteil von Pembrolizumab und Chemotherapie in allen PD-L1 Expressionsgruppe beobachtet wurde.

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des Lungenkarzinoms im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium, wird bei Metastasierung in der Regel jedoch für die Linderung einer Symptomatik oder im Rahmen einer Oligometastasierung eingesetzt. Die wichtigen Indikationen zur Strahlentherapie sind wie z.B. Schmerzen bei Knochenmetastasen, neurologische Symptomatik, Hirnmetastasen, Hämoptysen und obere Einflusssstauung.

Die obere Einflusssstauung gilt als lebensbedrohlicher medizinischer Notfall, der sofort mittels Strahlentherapie oder ggf. mittels Stenteinlage zur Behebung der zentralen Atemwegsobstruktion behoben werden muss. Eine symptomatische Verbesserung ist in der Regel innerhalb von 72 Stunden sichtbar, verbunden mit einer vollständigen

Linderung der Symptome der oberen Einflusstauung bei 63% der Patienten mit NSCLC [75].

Die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen wird als Standardbehandlung eingesetzt. Die RTOG und viele Forschungsgruppen führten hierzu mehrere randomisierte Studien durch, in denen sie verschiedene Dosis- und Fraktionierungsschemata auswerteten, aber kein bestimmtes Schema scheint in Bezug auf die Kontrolle oder das Überleben der Erkrankung überlegen zu sein [76, 77]. Typischerweise wird eine Dosis 30 in 3 Gy empfohlen. Ein großes Problem bei der Anwendung der WBRT ist das Risiko von neurokognitiven Defiziten, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses. Als Alternative kommt eine stereotaktische Radiochirurgie der zerebralen Läsion in Frage. Die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) beinhaltet eine hochdosierte punktgenaue Strahlentherapie und kann eine bis wenige Metastasen sehr effizient kontrollieren [78].

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im UICC Stadium IIIA/B (TNM 7. Auflage) untersucht, behandelt zwischen September 2000 und März 2012, die vor, während und nach der Radiochemotherapie ein 18F-FDG-PET/CT erhielten. Die Einschlusskriterien für diese Studie waren:

1. Histologische gesichertes Lungenkarzinom Stadium III (TNM 7. Auflage)
2. Prätherapeutisches Staging inkl. cMRT und 18F-FDG-PET/CT
3. Kein Hinweis auf Fernmetastasierung
4. Lungenfunktion mit FEV1 von über 1 Liter
5. Keine Kontraindikation für ein 18F-FDG-PET/CT

Insgesamt wurden 65 Patienten (51 Männer und 14 Frauen) untersucht. Die Diagnose der histologischen Subgruppen wie z.B. Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, groß-zelliges Karzinom und NOS wurde in der Pathologie der Universität München bestimmt.

Vor Einleitung der Radiochemotherapie war neben einem 18F-FDG-PET/CT eine präzise Tumordiagnostik einschließlich Bronchoskopie mit Biopsie sowie kontrastverstärkter multiplanarer kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) zwingend notwendig.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und in Übereinstimmung mit den in der Erklärung von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen festgelegten ethischen Standards

durchgeführt. Die meisten Patienten wurden im Rahmen prospektiver klinischer Studien behandelt, insgesamt 35 Patienten (53%).

2.2 ¹⁸F-FDG-PET/CT

Insgesamt erhielten Patienten drei PET/CTs: nach der Induktionschemotherapie bzw. vor der Strahlentherapie, am Ende der dritten Woche (bei einer kumulativen Strahlendosis im Bereich von 26-34 Gy) und 6 Wochen nach der Strahlentherapie (siehe Abbildung 3).

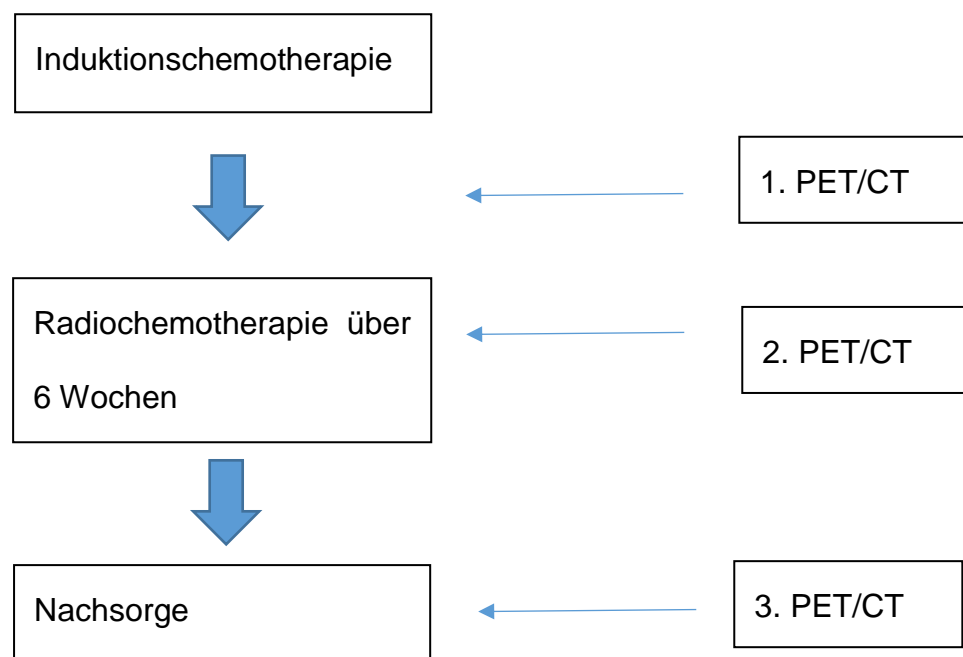


Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf der Durchführung von PET-CTs in der Studie

Emissionsscans wurden 60-90 Minuten nach intravenöser Verabreichung von 20 mg Furosemid, 10-20 mg Butylscopolamin und ¹⁸F-FDG eingeleitet. Die Untersuchung erfolgte in der Bestrahlungsposition auf dem Rücken liegend. Nach der Erfassung

der PET-Daten wurden Ganzkörper-CT-Scans nach intravenöser Injektion von 120 ml jodiertem Kontrastmittel durchgeführt. CT-Scans wurden auch zur Korrektur der PET-Dämpfung eingesetzt. Zur Bestimmung der Tumoraktivität wurde ein PT-MV als Parameter nach Huang et al. generiert [79]. Es wurde ein Schwellenwert von 50% der maximalen Signalintensität verwendet. Eine Analyse des Stoffwechselvolumens der beteiligten Lymphknoten wurde nicht durchgeführt. Das Ergebnis wurde nach den Kriterien von PERCIST 1.0 beurteilt. Das PT-MV wurde auf ihre Korrelation mit dem Gesamtüberleben untersucht.

2.3 Behandlung

2.3.1 Chemotherapie

Insgesamt erhielten 44 Patienten (68%) eine simultane Radiochemotherapie, während 35 Patienten (53,8%) im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden (16 Patienten in der GILT-Studie [71], zehn in der InCoDor-Studie [80] und neun in der BROCAT-Studie [81] (CTRT 99/97).

Im Rahmen der InCoDor-Studie erhielten Patienten mit inoperablem Stadium IIIB eine Chemotherapie Docetaxel 20 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36, mit gleichzeitiger Strahlentherapie an 5 Tagen pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy [80]. Im Gegensatz dazu wurde im Rahmen BROCAT-Studie [81] zunächst eine Induktionschemotherapie mit zwei Zyklen Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen verabreicht. Bei fehlendem Nachweis von Progression nach dieser Chemotherapie erfolgte eine

Radiochemotherapie bis zu einer Gesamtdosis 60 Gy mit konkomitanter Chemotherapie mit Paclitaxel 60 mg/m² in wöchentlichen Abständen über 6 Wochen.

Die meist gegebene Chemotherapie bestand aus intravenös verabreichtem Cisplatin in einer Dosis von 20 mg/m² an den Tagen 1-4 und oralem Vinorelbin 50 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15, alle 4 Wochen für zwei Zyklen. Bei 21 Patienten (32,3%) erfolgte lediglich eine sequentielle Radiochemotherapie.

2.3.2 Strahlentherapie

Nach der Indikationsstellung zur Radiotherapie wurde ein Planungs-CT in der Bestrahlungsposition mit den Lagerungshilfen *wing step* und Knierolle durchgeführt [39]. Im Rahmen des Planungs-CT wurde u.a. die Anatomie überprüft und die Genauigkeit gewährleistet. Ein Kontrastmittel war nicht notwendig. Die Haut wurde mit kleinen Punkten und mit Tinte markiert, um bei der Behandlung die Reproduzierbarkeit sicherzustellen, d.h. dass jedes Mal die korrekte Stelle behandelt wird. Von dieser Markierung ausgehend konnte, wie bei der Strahlentherapie üblich, ein Referenzpunkt im Bestrahlungsplan festgelegt werden.

Zur Bestrahlungsplanung wurde anhand der aktuellen PET-CT Bildgebung das GTV generiert. Die GTVs wurden für den Primärtumor und die befallenen Lymphknoten separat gezeichnet. Auch die initiale Tumorausdehnung vor der Induktionschemotherapie wurde in das GTV eingeschlossen. Das GTV der Lymphknoten umfasste u.a. alle pathologischen Lymphknoten, die durch EBUS abgeklärt wurden. Auch Lymphknoten, die mittels Biopsie als bösartig klassifiziert, im PET-CT pathologisch (SUVmax >3) oder im CT pathologisch (>1 cm auf kurzer

Achse) gewertet wurden, wurden in das GTV der Lymphknoten miteingeschlossen (siehe Abbildung 4-5).

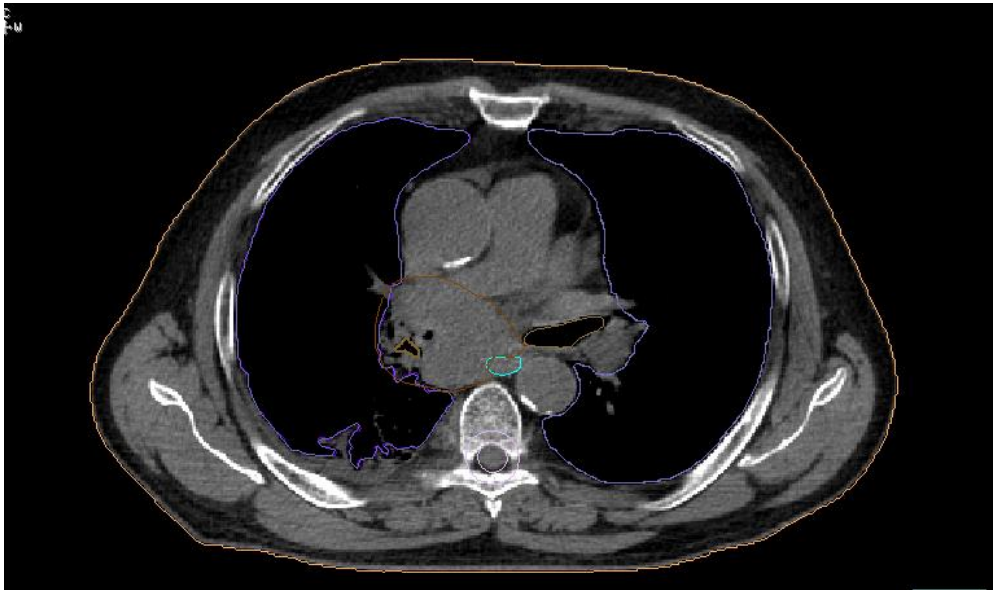


Abbildung 4: braune Linie wird als GTV im Planungs-CT definiert

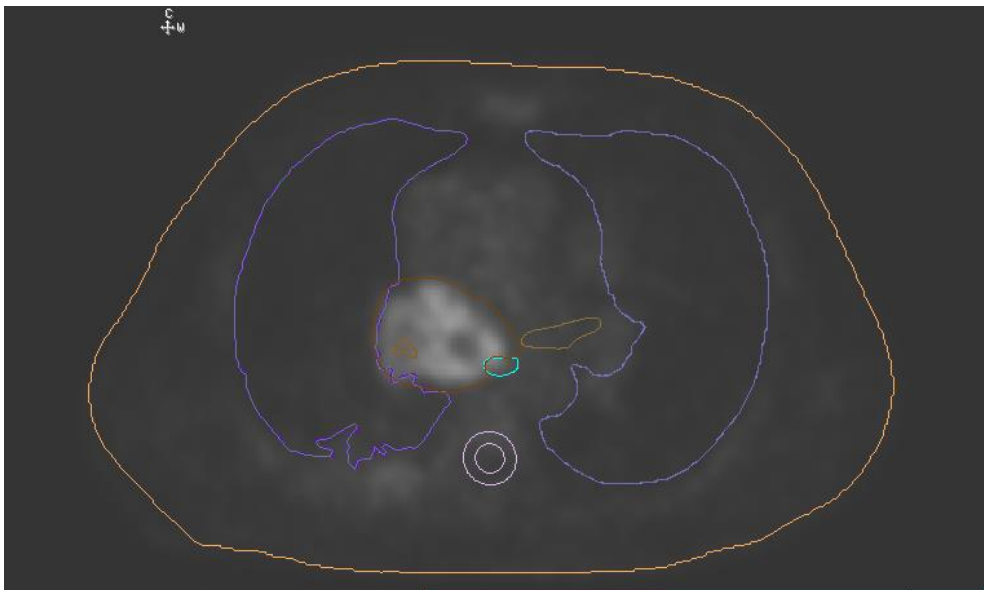


Abbildung 5: braune Linie wird als GTV im PET-CT definiert

Das CTV wurde durch Expansion um 0,5 – 1 cm aus dem GTV erzeugt. Unter der Berücksichtigung der umgebenden Anatomie z.B. Knochen, Herz, Leber etc. wurde das CTV manuell bearbeitet (siehe Abbildung 6-7).

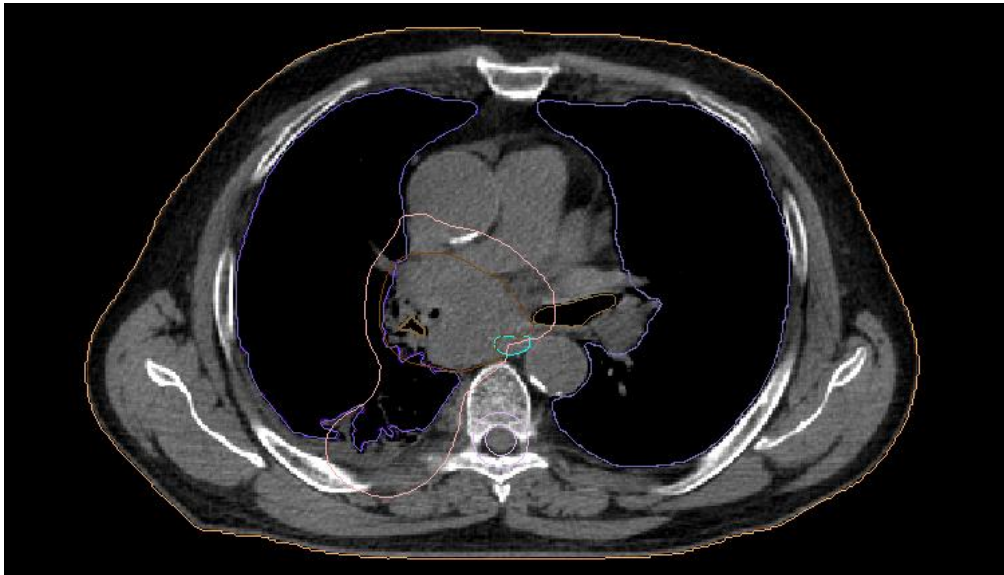


Abbildung 6: rosa Linie wird als CTV im Planungs-CT definiert

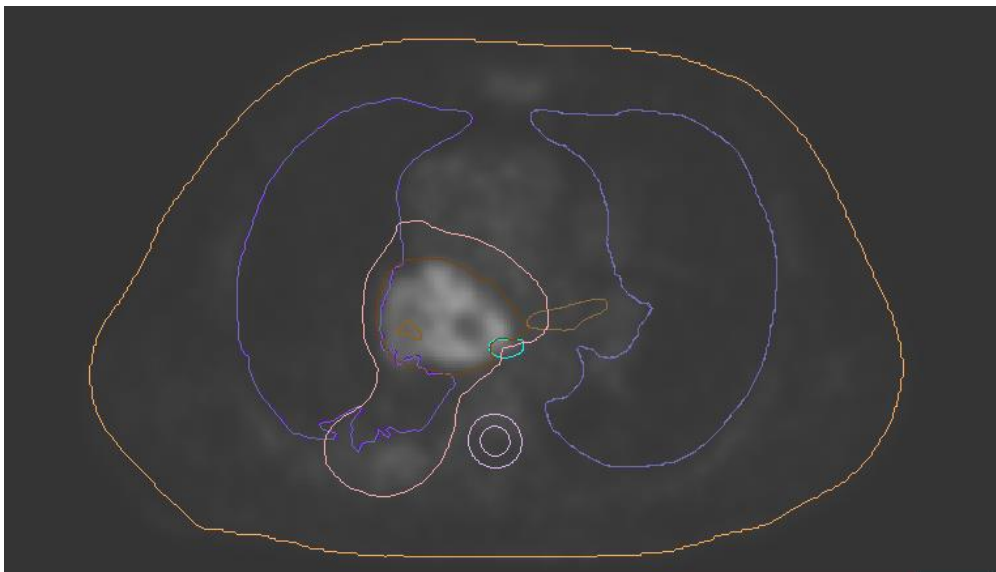


Abbildung 7: rosa Linie wird als CTV im PET-CT definiert

Zur Erstellung des PTV wurde eine Expasion von 0,5 – 1 cm um das CTV vorgenommen. Die manuelle Bearbeitung des PTV war nicht erlaubt (siehe Abbildung 8-9).

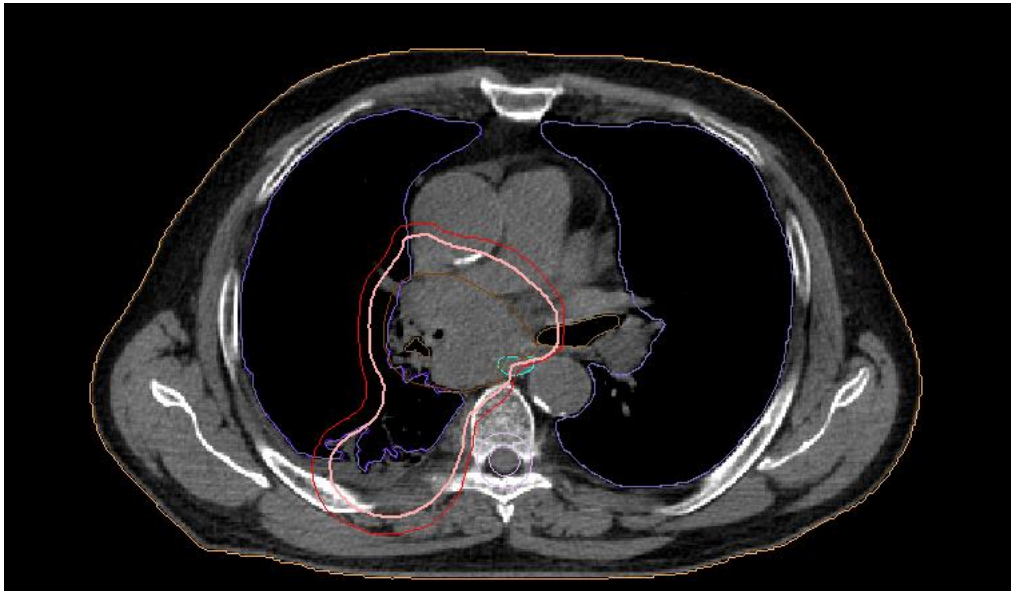


Abbildung 8: rote Linie wird als PTV im Planungs-CT definiert.

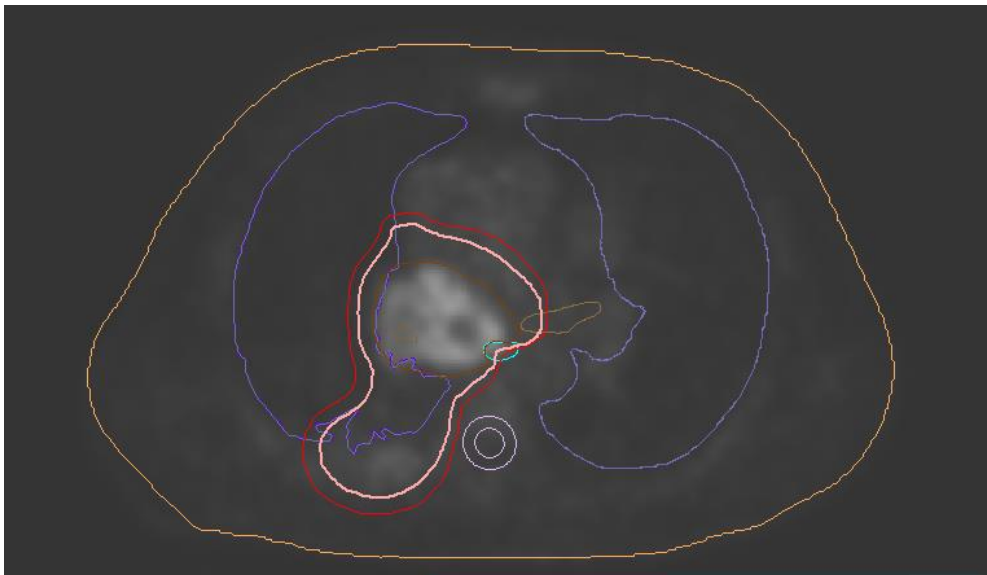


Abbildung 9: rote Linie wird als PTV im PET-CT definiert.

35

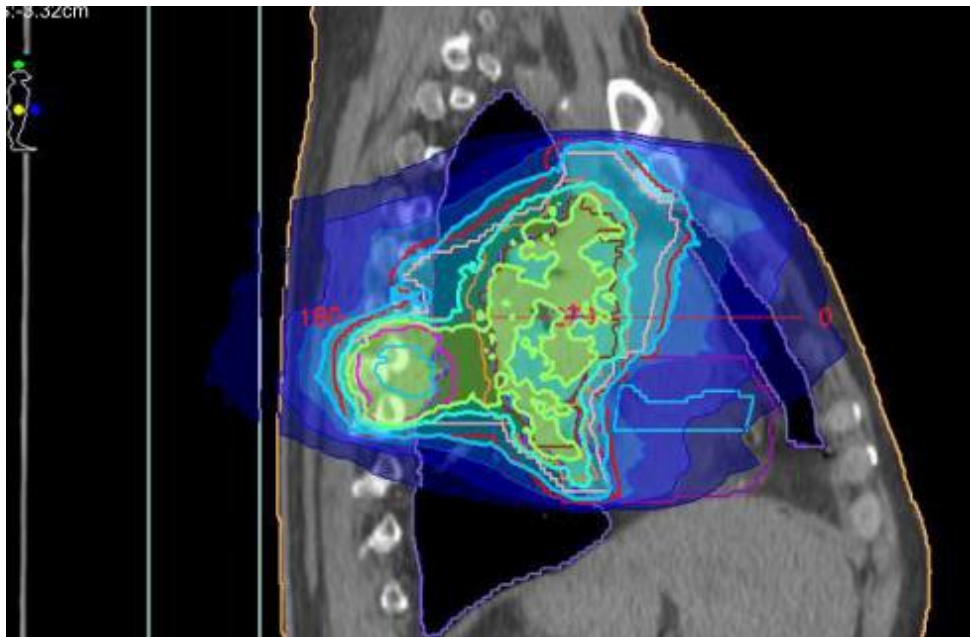


Abbildung 11: Bestrahlungsplanung für VMAT Plan im sagitalen Anschnitt.

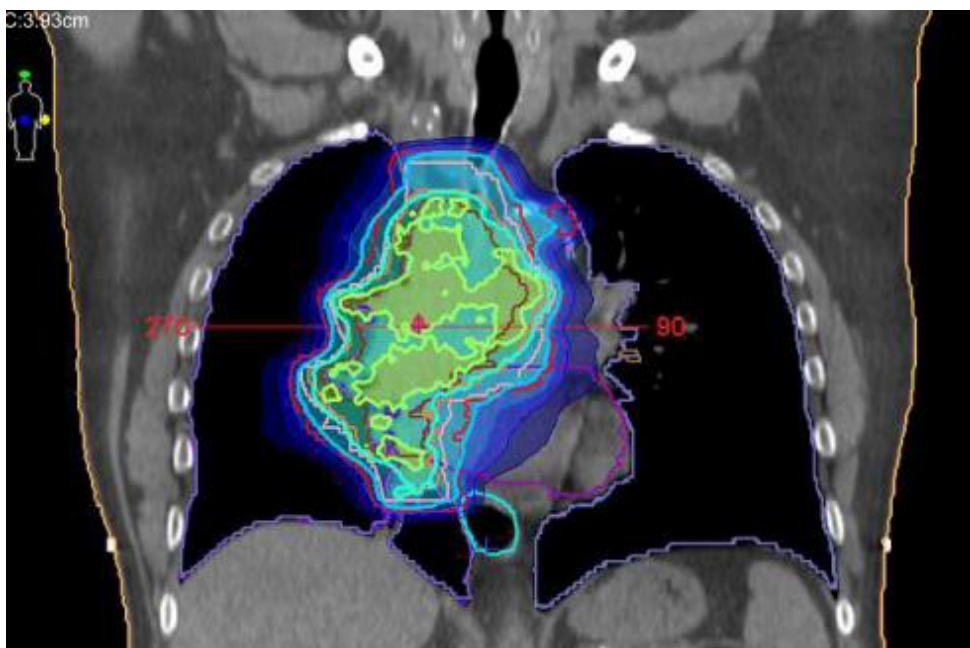


Abbildung 12: Bestrahlungsplanung für VMAT Plan im koronalen Anschnitt.

2.4 Nachsorge

Der Beginn der Nachsorge errechnete sich ab dem Zeitpunkt der abgeschlossenen Radiochemotherapie. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos galten kürzere Abstände für die Nachsorge mit Bildgebung und Lungenfunktion. In den aktuellen Leitlinien wird das Nachsorgeschema überarbeitet. In Tabelle 5 ist ein hausinternes Nachsorgeschemata dargestellt.

Nachsorgejahre	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Ab Jahr 5
Lungenfunktion	Alle 3 Monate	s.u.	s.u.
CT Thorax/Abdomen	Alle 3 Monate	s.u.	s.u.
Nachsorge in der Strahlentherapie	6 Wochen nach der Bestrahlung, dann alle 3 Monate	Alle 6 Monate	1x/Jahr

Tabelle 5: hausinterne Nachsorgestrategie

2.5 Statistik

In der vorliegenden Studie betrug das mediane Follow-up 132 Monate (Bereich: 46-218 Monate). Zur Erstellung der Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode wurde die Software IBM SPSS Version 26 (IBM, New York USA) angewendet. Die deskriptive Statistik wurde sowohl mit SPSS als auch mit Microsoft Excel (Microsoft Office 365 ProPlus) berechnet. Das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie

Überleben berechneten sich von dem Datum der histologischen Sicherung bis zum Tod bzw. Progress der Erkrankung. Um Rückschlüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten ziehen zu können, wurde der Log-Rank-Test angewendet. Ein p-Wert von weniger als 0,05 ist als statistisch signifikant zu werten. Zur Auswertung der Multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In dieser Studie wurden insgesamt 65 Patienten eingeschlossen, die eine Radiochemotherapie im Klinikum der Universität München vom September 2000 bis zum März 2012 erhielten. Alle Patienten hatten ein mittels Bronchoskopie und EBUS histologisches gesichertes Lungenkarzinom im Stadium III und bekamen 18F-FDG-PET/CTs vor-, während- und nach der Radiotherapie. Insgesamt wurden 51 (79%) Männer und 14 (21%) Frauen eingeschlossen (siehe Abbildung 13).

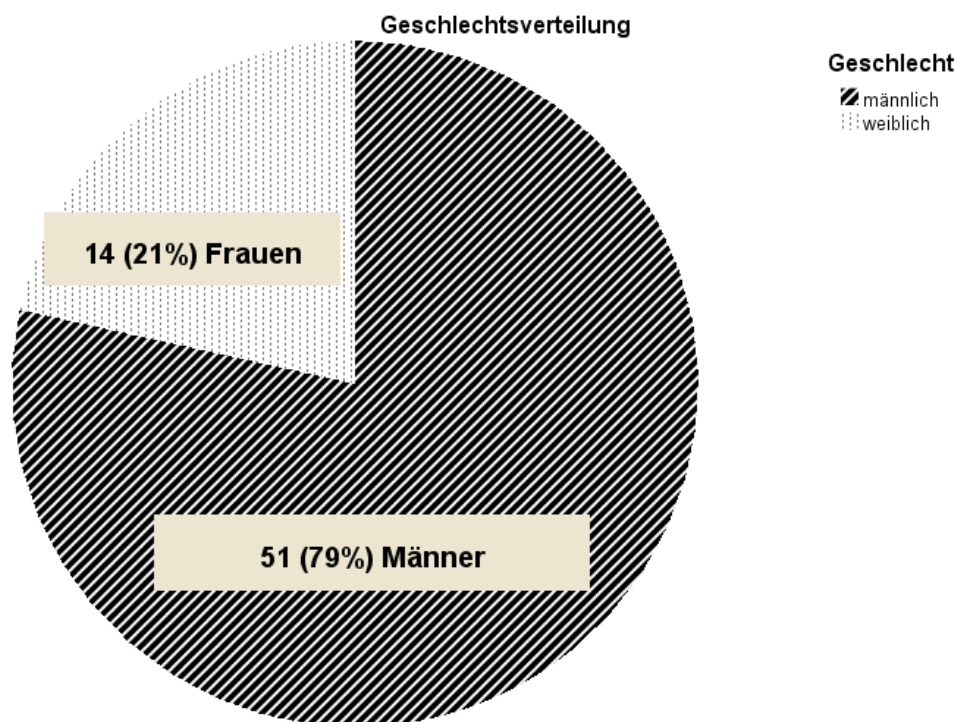


Abbildung 13: Geschlecht

Das median Alter betrug 63 Jahre. Es wurden in 3 Gruppen je nach Alter unterteilt: 21 Patienten (32,3%), die jünger als 60 Jahre alt, 5 Patienten (7,7%) im Alter von 60 Jahren und 39 (60%), die älter als 60 Jahre alt waren.

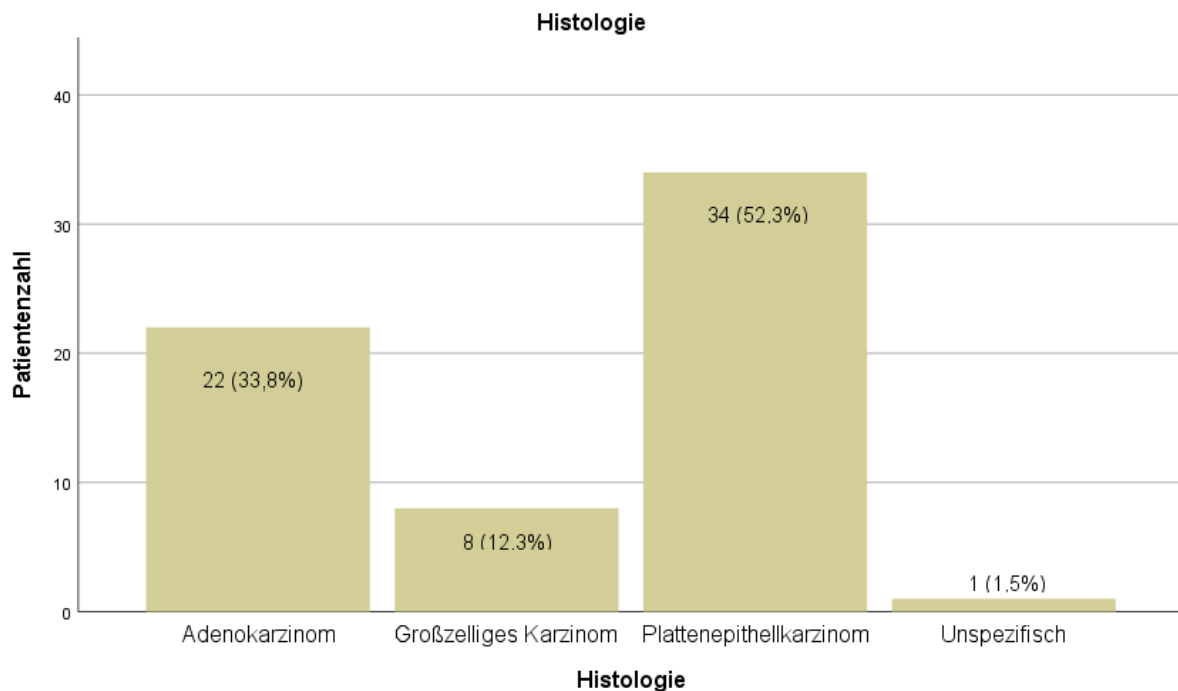


Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung der Lungenkarzinom nach Histologie

22 Patienten (33,8%) hatten ein Adenokarzinom, während 34 Patienten (52,3%) ein Plattenepithelkarzinom aufwiesen. Bei 8 Patienten (12,3%) wurde ein großzelliges Karzinom diagnostiziert. 1 Patient (1,5%) hatte ein unspezifisch charakterisiertes Karzinom (siehe Abbildung 14). Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes von Patienten wurde der Index der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erfasst. 44 Patienten (68%) hatte einen guten Allgemeinzustand mit ECOG 0-1, 21 Patient (32%) hatten einen ECOG >1. Alle Patienten hatten ein NSCLC im Stadium III, jedoch unterschiedliche T-Stadien (1 (1,5%) T1, 6 (9,2%) T2, 20 (30,8%) T3, 38 (58,5%) T4) und unterschiedliche N-Stadien (8 (12,3%) N0, 3 (4,6%) N1, 31 (47,7%) N2, 23 (35,4%) N3) Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika wird in Tabelle 6 dargestellt.

Parameter	N (%)
<u>Geschlecht</u>	
Männer	51 (79%)
Frauen	14 (21%)
<u>Altersgruppe</u>	
< 60	21 (32,3%)
60	5 (7,7%)
>60	39 (60%)
<u>Allgemeinzustand (ECOG)</u>	
0-1	44 (68%)
>1	21 (32%)
<u>Histologie</u>	
Adenokarzinom	22 (33,8%)
Plattenepithelkarzinom	34 (52,3%)
Großzelliges Karzinom	8 (12,3%)
unspezifisch	1 (1,5%)

Tabelle 6: Patientencharakteristika [82]

3.2 Behandlungscharakteristika

Zum Behandlungszeitpunkt war die konkomitante Platin-basierte Radiochemotherapie (CRT) der Therapiestandard für Patienten mit NSCLC im Stadium III. In der vorliegenden Studie erhielten 44 Patienten (68%) eine konkomitante Radiochemotherapie, während 21 Patienten (32%) eine sequentielle CRT erhielten. Bei 58 Patienten (89,2%) wurde eine Platin-basierte Chemotherapie verabreicht. Die mediane Gesamtdosis der Bestrahlung betrug 66 Gy. Die meisten Patienten (n= 57, 87,7%) erhielten eine Gesamtdosis von mehr als 60 Gy. Zwei Patienten (3%) erhielten eine Gesamtdosis im Bereich zwischen 54-60 Gy, während die übrigen Patienten der Kohorte weniger als 54 Gy erhielt (n= 6, 9,3%). Die mediane Zeit der Gesamttherapiedauer betrug 98 Tage (Bereich: 8 – 238 Tage). Siehe Tabelle 7.

Parameter	N (%)
<u>Radiochemotherapie</u>	
Sequenziell	21 (32,3%)
Konkomitant	44 (67,7%)
<u>Behandlung im Rahmen einer Studie</u>	
GILT	16 (24,6%)
InCoDor	10 (15,4%)
BROCAT	9 (13,8%)

<u>Platin-basierte Chemotherapie (CTx)</u>	
Ja	58 (89,2%)
Nein	7 (10,8%)
<u>Substanz der Chemotherapie (CTx)</u>	
Platin-basierte CTx / Vinorelbin	18 (27,7%)
Platin-basierte CTx / Pemetrexed	1 (1,5%)
Platin-basierte CTx / Etoposid	1 (1,5%)
Platin-basierte CTx / Paclitaxel	17 (26,2%)
Platin-basierte CTx allein	1 (1,5%)
Pemetrexed allein	4 (6,2%)
Andere CTx	12 (18,5%)

Tabelle 15: Behandlungscharakteristika [82]

3.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS für die gesamte Kohorte betrug 14 Monate (95% CI: 8-20). Das PT-MV vor der Behandlung zeigte keine Korrelation mit dem PFS ($p=0,163$). Bei Patienten mit einer >15% Reduktion von Mitte-PT-MV auf Post-PT-MV betrug das mediane PFS 14 Monate (95% KI: 7-20 Monate) vs. 7 Monate (95% KI: 5-8 Monate) bei Patienten mit einer <15%igen Reduktion von Mitte-PT-MV auf Post-PT-MV ($p=0,04$; siehe Abbildung 15). Die Patientengruppe mit einem Post-PT-MV <25 cm³ hatte

eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS mit einem Median von 18 Monaten vs. 8 Monaten im Rest der Kohorte ($p < 0,001$; siehe Abbildung 16).

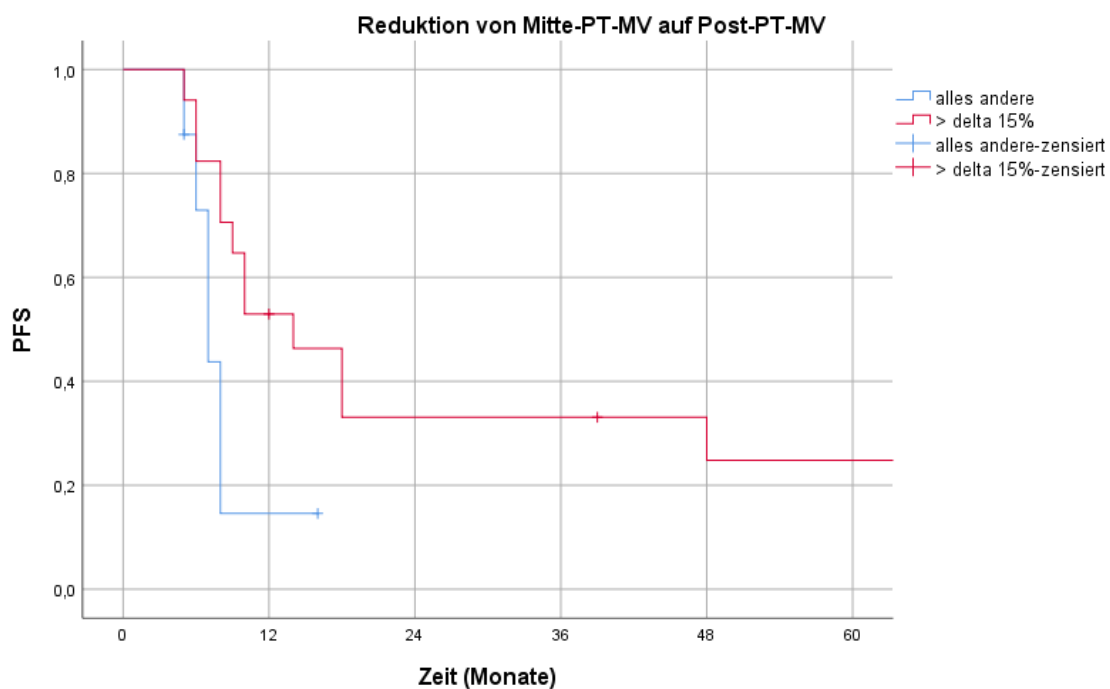


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven des PFS

in Abhängigkeit von der Tumorreduktion während der RCT, $p=0,04$.

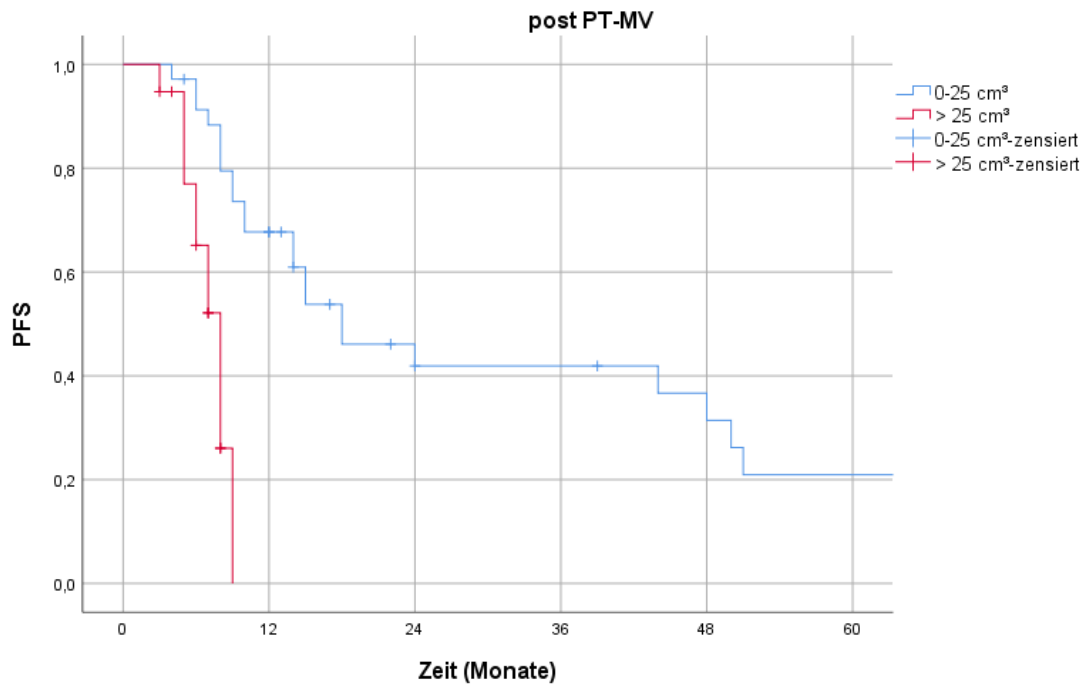


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurven des PFS
in Abhängigkeit vom Post PT-MV, $p < 0,001$

3.4 Allgemeines Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 132 Monate (Bereich: 46-218 Monate). Das mediane Gesamtüberleben für die gesamte Kohorte betrug 16 Monate (95% CI: 12-20 Monate). Nach Ausschluss von Patienten, die eine Gesamtdosis von weniger als 54 Gy erhielten, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 17 Monate (95% CI: 10-23 Monate). Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf Gesamtüberleben (siehe Abbildung 17).

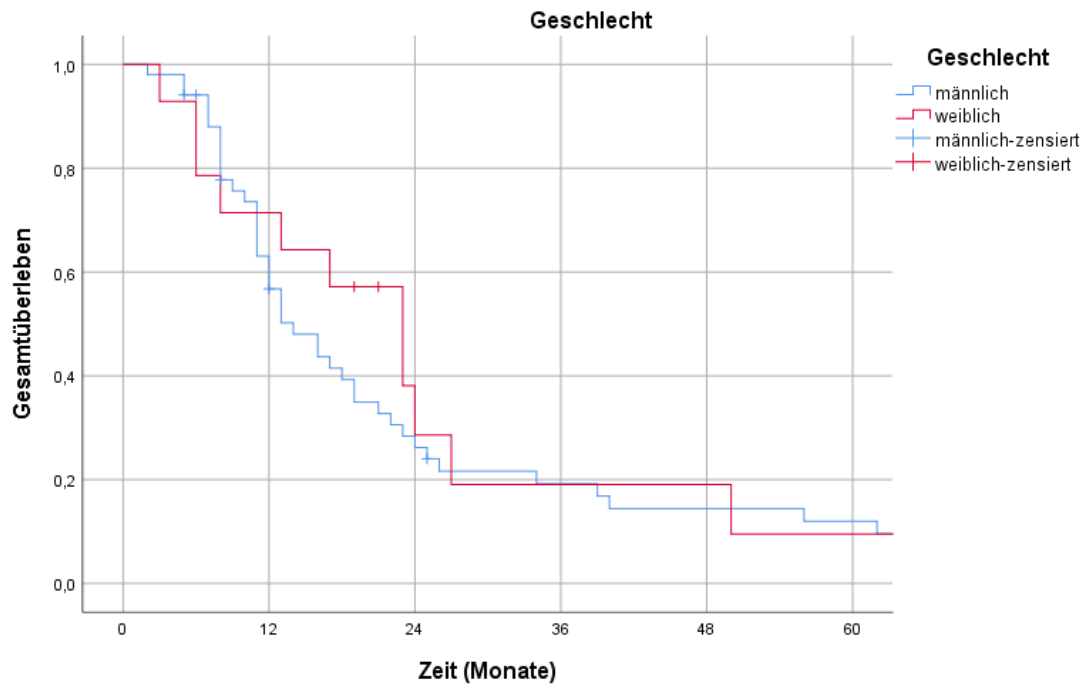


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom Geschlecht, $p=0,488$.

Die Analyse der grundlegenden Patientencharakteristika zeigte, dass Patienten mit einem ECOG 0-1 eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 22 Monaten (95% CI: 17-26) gegenüber 10 Monaten (95 CI: 6-13) bei Patienten mit ECOG > 1 aufwiesen (siehe Abbildung 18).

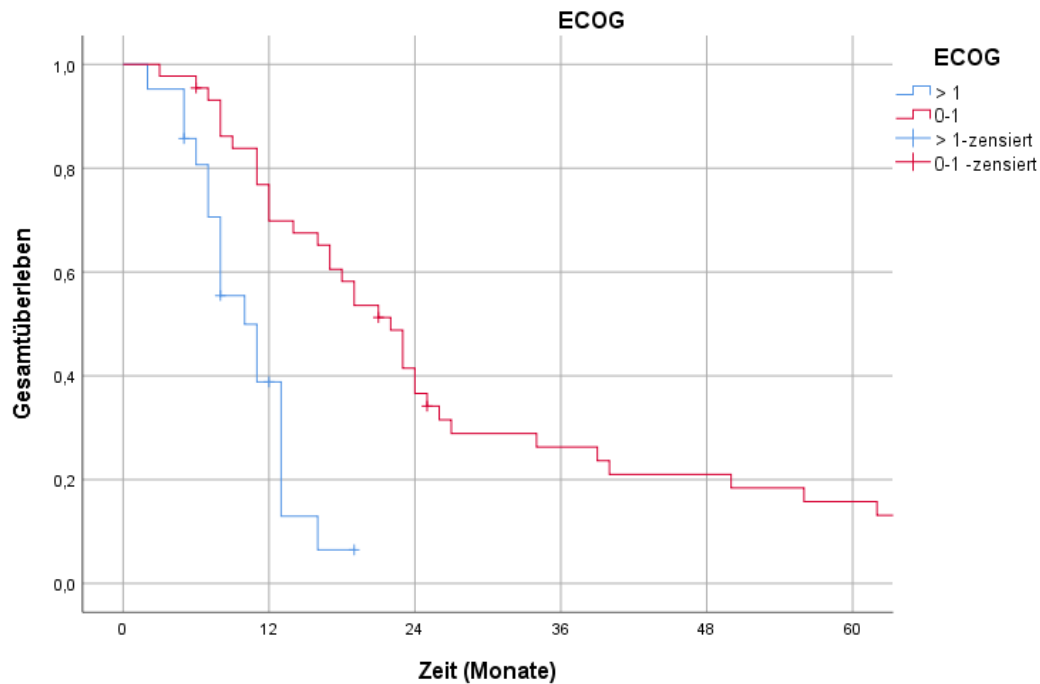


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand (ECOG), $p < 0,001$.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte die Nachkontrolle mittels PET/CT oder CT ca. 6-12 Wochen nach der multimodalen Therapie. Zur Klassifizierung des Therapieansprechens wurden RECIST und PERCIST-Kriterien angewendet. Bei unklarem Befund oder Verdacht auf ein Rezidiv wurde eine erneute bioptische Abklärung veranlasst. 12 Patienten (18,5%) hatten eine komplette Remission, während bei 39 Patienten (60%) eine partielle Remission erreicht wurde. Lediglich bei 10 Patienten (15,4%) war die Tumorerkrankung nach der Radiochemotherapie progredient. Bei 4 Patienten (6,2%) hatte sich die Tumorgöße nicht verändert. Das mediane OS betrug bei den Patienten mit kompletter Remission 26 Monate (95% KI: 0,6-51) vs. 16 Monate (95% KI: 11-21) bei den partiellen und 11 Monate bei den Non-Respondern (95 KI: 6,3-15,6); $p=0,006$. Siehe Abbildung 19.

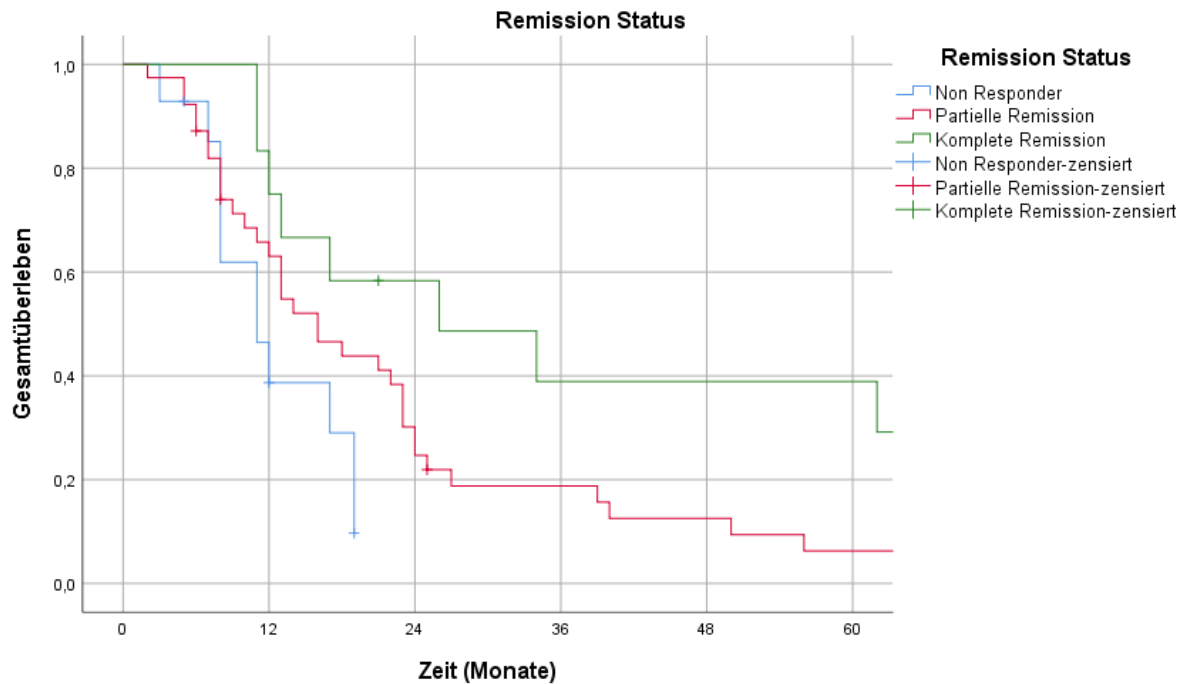


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom Remissionsstatus, $p=0,006$.

3.4.1 Überleben in Abhängigkeit von PET-Parametern

PET-CTs wurden vor Beginn der Strahlentherapie, am Ende der dritten Woche und 6 Wochen nach der multimodalen Behandlung angefertigt. Das PET-CT vor der Radiotherapie wurde im Median 12 Tage vor der thorakalen Strahlentherapie (Bereich 2-104 Tage) durchgeführt. 6 Patienten (9,2%) wurden vor der Induktionschemotherapie einer PET-CT unterzogen. 44 Patienten (83%) erhielten nach der Induktionschemotherapie und vor der thorakalen Strahlentherapie ein PET-CT. Bei allen Patienten wurde das PT-MV zur Beurteilung seiner prognostischen Rolle ausgewählt. 60 Patienten (92,4%) kamen für eine Analyse des PT-MV vor Bestrahlung, 28 (43%) für eine Analyse in der Mitte und 53 (81,5%) für eine posttherapeutische PT-MV-Analyse in Frage. Die Mittelwerte des PT-MV vor,

während und nach der Bestrahlung der betrugen 71 cm³, 37 cm³ bzw. 22 cm³. Die Subgruppenanalyse zeigte für ein initiales PT-MV >63 cm³ im Vergleich zum Rest der behandelten Kohorte, dass dies signifikant mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert war ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test). Siehe Abbildung 20.

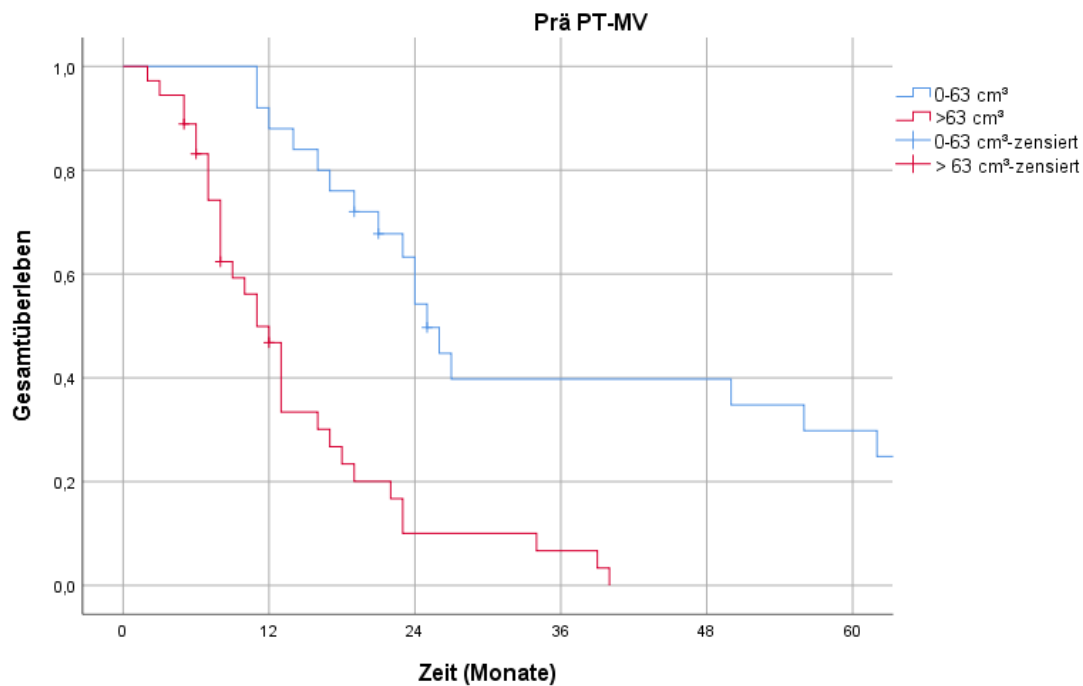


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom initialen PT-MV (vor Beginn der Strahlentherapie), $p < 0,0001$.

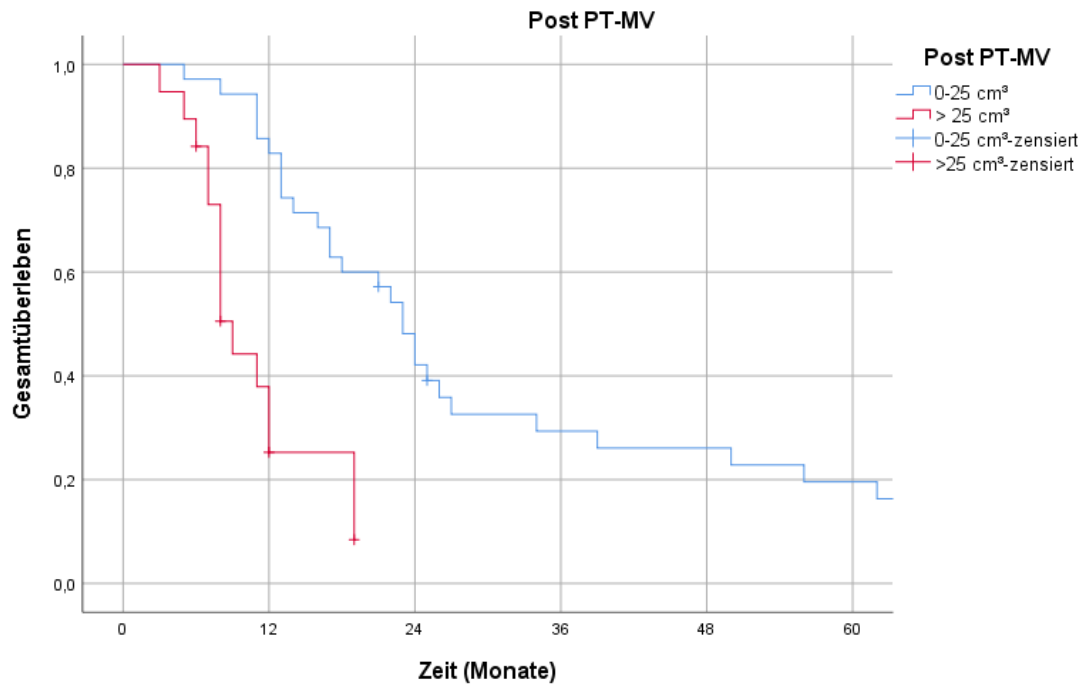
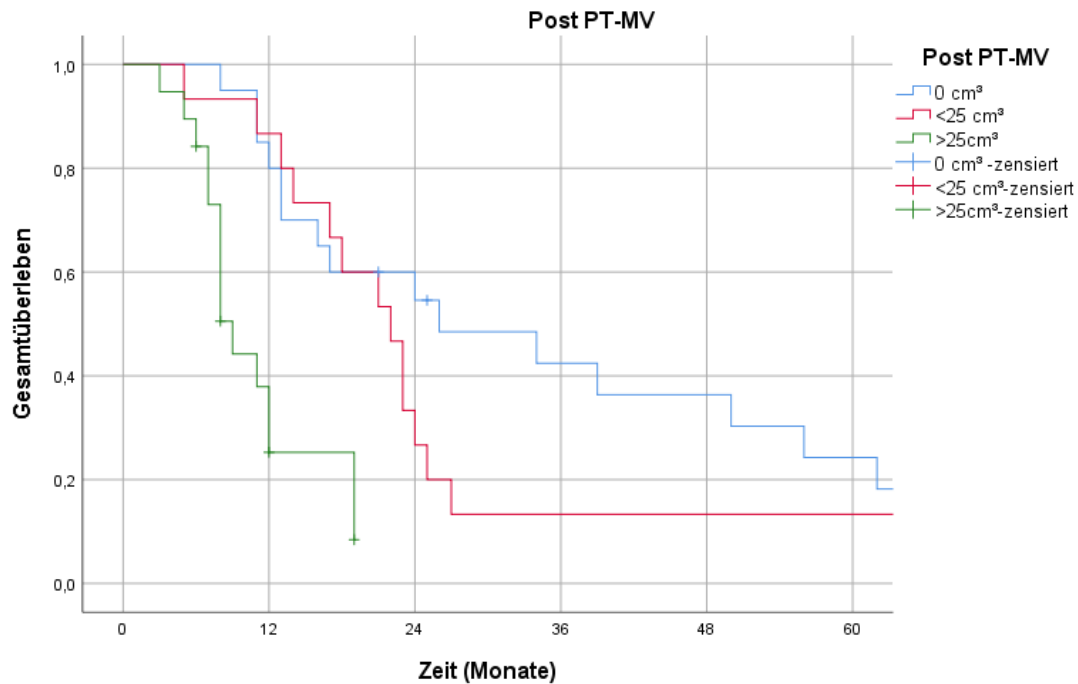


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom posttherapeutischen PT-MV, $p < 0,0001$.

Bei Verwendung eines Cut-off-Werts von 25 cm³ für das PT-MV nach der Therapie zeigten Patienten mit einem posttherapeutischen PT-MV >25 cm³ ein signifikant schlechteres Ergebnis im Vergleich zu <25 cm³ ($p=0,001$). 35 Patienten (53,8%) mit einem posttherapeutischen PT-MV von 0-25 cm³ hatten ein medianes Gesamtüberleben von 23 Monaten vs. 9 Monaten bei Patienten mit posttherapeutischem PT-MV > 25 cm³. Siehe Abbildung 21.



*Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit vom posttherapeutischen PT-MV in 3 Gruppen, $p < 0,0001$.*

In der Subgruppenanalyse wurden Patienten je nach posttherapeutischen PT-MV in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit posttherapeutischem PT-MV 0 cm³, 0-25 cm³ und > 25 cm³. 12 Patienten (18,5%) mit posttherapeutischem PT-MV = 0 cm³ hatten ein medianes OS von 26 Monaten (95 CI: 6-45) vs. 13 Monate (95 CI: 9-16), das im Rest der behandelten Gruppe beobachtet wurde ($p = 0,01$).

Die Korrelation zwischen posttherapeutischem PT-MV und dem Gesamtüberleben der gesamten Kohorte zeigte, dass Patienten mit posttherapeutischem PT-MV = 0 cm³ und 1-24 cm³ ein verbessertes Gesamtüberleben von 26 und 23 Monaten zeigten, während ein Residual-PT-MV von mehr als 25 cm³ mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert war ($p < 0,001$). Siehe Abbildung 22.

Die mittlere Veränderung des initialen (Prä-)PT-MV gegenüber desjenigen in der Mitte der Bestrahlung (Mitte-PT-MV) betrug -36% (Bereich: +139% bis -98%). Diese Veränderung hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Reduktion von Mitte-PT-MV auf Post-PT-MV von >15% korrelierte jedoch signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben ($p=0,001$). Siehe Abbildung 23.

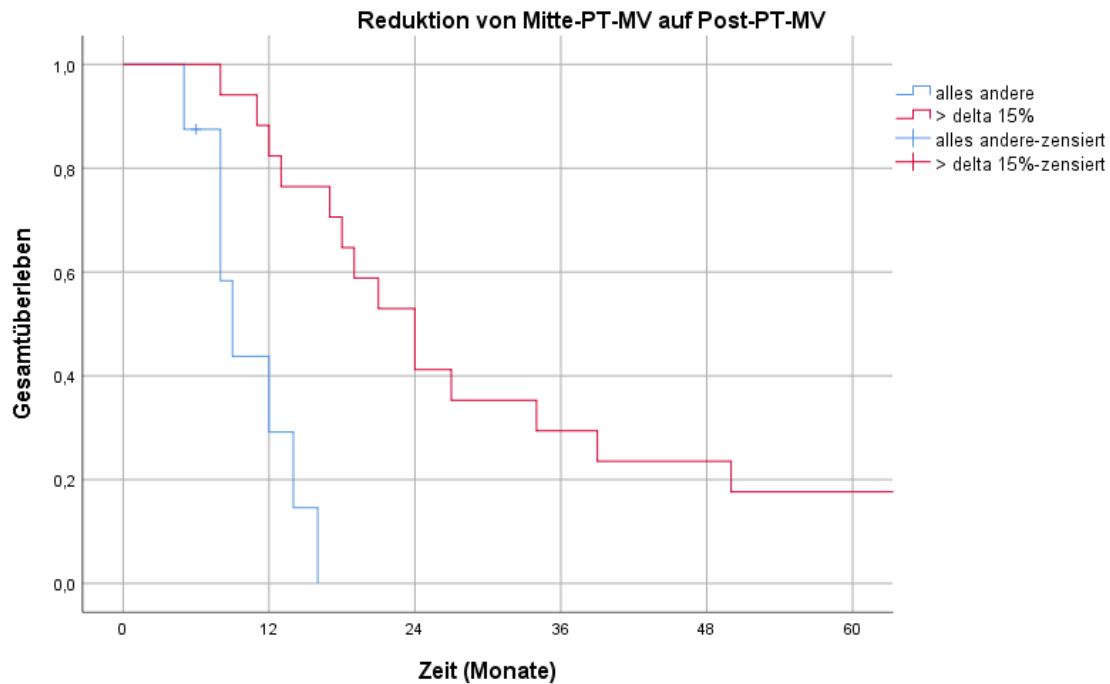


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens
in Abhängigkeit von der Reduktion von Mitte-PT-MV auf Post-PT-MV, $p<0,0001$.

3.5 Multivariate Analyse

Zur Auswertung der Multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Der Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Faktoren, die in der univariaten Analyse signifikant für das Gesamtüberleben waren, wurden in der Auswertung berücksichtigt (siehe Tabelle 8).

Parameter	p-Wert in univariaten Analyse
Allgemeinzustand (ECOG 0-1)	p<0,001
Post PT-MV 25 cm ³	p<0,0001
Prä PT-MV 63 cm ³	p<0,0001
Reduktion von Mitte PT-MV auf Post PT-MV um 15%	p<0,0001

Tabelle 8: signifikante Parameter in der univariaten Analyse.

Parameter	p-Wert	Hazard Ratio	95% CI
Allgemeinzustand (ECOG 0-1)	0,002	0,007	0-0,19
Post PT-MV 25 cm ³	0,013	11,9	1,7-83,29
Prä PT-MV 63 cm ³	0,027	3,98	1,17-13,49
Reduktion von Mitte PT-MV auf Post PT-MV um 15%	0,004	0,03	0,002-0,30

Tabelle 9: Parameter in der multivariaten Analyse mit Hazard Ratio [82].

Insgesamt wurden 4 Variablen (Allgemeinzustand, Prä PT-MV, Post PT-MV und Reduktion von Mitte PT-MV auf Post PT-MV) für die Berechnung mittels Cox-Regression verwendet. Multivariate Cox-Regressionsmodelle nach Adjustierung für andere prognostische Faktoren zeigten, dass die folgenden Faktoren signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert waren: ECOG 0-1 ($p=0,002$, HR 0,007), prä-PT-MV $>63 \text{ cm}^3$ ($p=0,027$, HR 3,98), post-PT-MV $>25 \text{ cm}^3$ ($p=0,013$, HR 11,90) und Reduktion von Mitte-PT-MV auf post-PT-MV $>15\%$ ($p=0,004$, HR 0,03) (siehe Tabelle 9).

4. Diskussion

In der Vergangenheit wurden Patienten mit NSCLC im Stadium III allein mittels thorakaler Bestrahlung behandelt. Dennoch war das Überleben der Patienten, die nur mit einer TRT behandelt wurden sehr schlecht z.B. betrugen 2-Jahres Überlebensraten 14% versus 21% bei Patienten mit konkomitanter CRT [83]. Mit der Entwicklung der CRT als Behandlungsoption hat sich das Überleben der Patienten mit NSCLC im Stadium III auf eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 13-20% verbessert [84]. Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass die konkomitante CRT mit ausreichender Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie das Überleben im Vergleich zur sequentiellen CRT verbessert [85–87]. Das korrekte Staging von Patienten mit NSCLC ist ein wichtiger Aspekt für die Auswahl eines geeigneten Behandlungsschemas. Das FDG-PET/CT wird zunehmend für das Staging und die Nachsorge der Behandlung eingesetzt [88]. Darüber hinaus ermöglicht das PET/CT eine genauere Einordnung des Tumorstadiums, was die Entscheidung des weiteren Procederes notwendig ist. Die Identifizierung neuartiger prätherapeutischer bildgebender prognostischer Parameter, die unabhängig von Patientencharakteristika und der Molekularpathologie sind, sind von großer Bedeutung für die Stratifizierung von Patientengruppen in geeignete Behandlungspfade, im therapeutischen Verlauf zur Optimierung der Behandlung und ggf. als Marker für die konsolidierende Therapie.

Der Nutzen des 18 FDG-PET/CT hat weite Verbreitung gefunden, da es ein indirektes Maß für die molekulare Stoffwechselaktivität liefert, die von der proliferativen Hyperstoffwechselaktivität maligner Zellen (Warburg-Effekt) bestimmt

wird. Der injizierte Radiotracer wird in Tumoren aufgrund der Überexpression von Glukosetransportern, die nach der Phosphorylierung durch Hexokinasen in Tumorzellen eingefangen werden, in hohem Maße aufgenommen. Die durch Glukoseakkumulation in malignen Zellen verursachte qualitative und quantitative FDG-Avidität konnte unabhängig von der Tumormorphologie in der radiologischen Bildgebung mittels PET/CT dargestellt werden [89]. Es gibt verschiedene messbare Aktivitätsparameter, z.B. standardisierte Aufnahmewerte (SUVmax oder SUVpeak), das metabolische Tumervolumen (MTV) und die Gesamt-Läsionsglykolyse (TLG), die bei NSCLC-Patienten analysiert wurden [90, 91]. In dieser retrospektiven Studie wurde hauptsächlich das MTV untersucht. Der Vorteil des metabolischen Volumens beinhaltet eine Charakterisierung von Tumorgewebe mit aktiver FDG-Aufnahme. Es berücksichtigt damit sowohl die Charakteristika der dreidimensionalen, volumetrischen Daten als auch der metabolischen Aktivität von Tumoren [92].

Das Hauptergebnis dieser Studie war ein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben zugunsten der Patienten mit prä-PT-MV $> 63 \text{ cm}^3$ und post-PT-MV $< 25 \text{ cm}^3$. Des Weiteren wurde eine Korrelation der dynamischen Veränderung des PT-MV im Verlauf einer definitiven CRT und dem Gesamtüberleben gefunden. Konkret wurde herausgefunden, dass eine Reduktion von mindestens 15% des PT-MV von der dritten Woche (Mitte-PT-MV) bis zum Ende der CRT (post-PT-MV) signifikant mit einem verbesserten Überleben korrelierte. Im Gegensatz dazu hatten die dynamischen Veränderungen zwischen prä- und Mitte-PT-MV keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten in dieser Studie.

Die Ergebnisse bezüglich der prognostischen Rolle der prä- und post-PT-MV standen in enger Übereinstimmung mit den kürzlich von Ohri et al. veröffentlichten Daten, die

berichteten, dass bei NSCLC-Patienten, die mit gleichzeitiger CRT behandelt wurden, ein MV vor der Behandlung von über 90 cm³ mit einem schlechten progressionsfreien Überleben assoziiert war. Wichtig ist, dass diese Studie auch beschrieb, dass sich bei einem posttherapeutischen Läsions-MV <25 cm³ die kumulative Rate der lokalen Progression signifikant reduzierte [59, 93, 94].

Mehrere Gruppen haben zuvor den prognostischen Nutzen von prätherapeutischen PET-Merkmalen beim NSCLC untersucht. Bei 53 Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, wurden mehrere Texturmerkmale gefunden, die hoch signifikant korrelierten mit den radiologischen Ansprechraten und diese zeigten auch eine Korrelation mit einem Überlebensvorteil [95]. In der Multivariate Analyse erwiesen sich hier TLG und MTV nicht als signifikante Einflussfaktoren. In der hier vorliegenden Arbeit konnte jedoch festgestellt werden, dass das MTV und das Gesamtüberleben deutlich korrelierten.

In einer Datenbank von über 500 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankung wurden prätherapeutische PET-Bilder analysiert. Volumen und Heterogenität waren beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom unabhängige prognostische Faktoren (p-Wert = 0,0053 bzw. 0,0093) zusammen mit dem Tumor-Stadium (p-Wert = 0,002). Die Autoren stellten fest, dass die Korrelationen zwischen Texturmerkmalen und dem MTV mit zunehmendem MTV abnahmen. Es wurde vermutet, dass der prognostische Wert von Texturmerkmalen bei relativ großen Tumoren stärker ausgeprägt sein könnte [96]. Eine andere Studie der ACRIN-Gruppe dokumentierte eine prognostische Rolle des Gesamtbehandlungs-MTV vor der Behandlung und vermutete, dass die Interaktion zwischen einer Gesamtstrahlendosis und dem prätherapeutischen MTV einen Einfluss auf das Überleben haben könnte. Patienten

mit einem MTV $>32 \text{ cm}^3$ hatten vs. $\leq 32 \text{ cm}^3$ eine schlechtere mediane Überlebensrate (14,8 vs. 29,7 Monate, $p < 0,001$) [97].

In der hier vorliegenden Arbeit war darüber hinaus ein weiterer wichtiger Aspekt, die Veränderungen ausschließlich im Primärtumor und nicht in den Lymphknoten zu analysieren. Die Gründe dafür sind ein unzureichend umfassendes Staging der lokoregionalen Lymphknoten mittels EBUS oder/und Mediastinoskopie vor der CRT sowie eine nicht eindeutig geklärte prognostische Rolle der Lymphknoten. Im Jahr 2015 berichteten Markovina et al. [98], dass eine hohe residuale metabolische Aktivität (SUV) in den regionalen Lymphknoten nach CRT mit einer schlechteren lokoregionalen Kontrolle assoziiert sein könnte, es wurde aber kein Zusammenhang zwischen dem posttherapeutischen Lymphknoten-SUV und dem Überleben gefunden.

Kürzlich publizierte Daten aus der PACIFIC-Studie deuten darauf hin, dass Durvalumab bei der Behandlung des LA-NSCLC eine entscheidende Rolle spielen wird. In der Studie wurden circa 700 Patienten randomisiert, die eine definitive CRT und anschließend Durvalumab oder ein Placebo als Konsolidierungstherapie erhielten. Die Durvalumab-Gruppe zeigte ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als das Placebo (16,8 gegenüber 5,6 Monaten). Das bessere progressionsfreie Überleben war hauptsächlich auf eine geringere Rate von Fernmetastasen unter Durvalumab-Behandlung zurückzuführen. Die mediane metastasenfreie Überlebenszeit betrug 23,2 Monate bei den Patienten der Durvalumab-Gruppe und 14 Monate bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Es scheint, dass ziemlich viele Patienten in beiden Gruppen ein lokoregionales Rezidiv entwickelten, wenn man bedenkt, dass der Unterschied zwischen dem

progressionsfreien Überleben und dem metastasenfreien Überleben dem lokoregionalen Versagen entspricht [3].

Die Ergebnisse der PACIFIC-Studie haben die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt, dass zusätzlich zu den RECIST-Kriterien neue bildgebende Bewertungsmodelle für die exakte Beurteilung der Wirksamkeit und der Dauer der Immuntherapie, insbesondere im Rahmen der Konsolidierungstherapie, erforderlich sind. Ungewöhnliche morphologische Reaktionsmuster einschließlich verzögerter Röntgenreaktionen sind häufig mit Checkpoint-Inhibitoren assoziiert. MTV, die zu verschiedenen Zeitpunkten der multimodalen Behandlung evaluiert werden, könnten hierfür ein plausibler Kandidat in der Bildgebung sein.

Angesichts der Tatsache, dass das initiale Tumervolumen ein etablierter prognostischer Faktor beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinom ist, besteht die Möglichkeit, dass die Analyse der dynamischen PT-MV-Änderungen ein Mittel bietet, die Behandlung im Verlauf der CRT anzupassen. Dies könnte durch Optimierung der Dosisverteilung oder Intensivierung der laufenden systemischen Therapie geschehen, z.B. mit Checkpoint-Inhibitoren wie in der NICOLAS- oder der PACIFIC-Studie. Eine weitere wichtige Option könnte eine mögliche Integration der Rest-MTV (post-PT-MV) als Stratifikationsparameter für die Einleitung einer Konsolidierungs-Chemotherapie sein. Ein solcher Parameter könnte entscheidend für die Identifizierung einer Patientenuntergruppe sein, die potenziell von einer Konsolidierungsbehandlung profitiert. Eine prospektive multizentrische Studie des National Cancer Institute zeigte, dass Patienten mit einem Gesamt-MV >0 ml nach der Behandlung ein signifikant schlechteres OS hatten als Patienten ohne Rest-MV

(Median 11,6 vs. 25,8 Monate, $p < 0,001$) [97]. Auch die hier vorliegende Arbeit unterstützt diese Erkenntnisse: Das mediane Überleben der Patienten in der Kohorte ohne Rest-MV betrug 26 Monate.

Eine Zusammenfassung mehrerer Arbeiten zu diesem Thema ist in Tabelle 10 dargestellt.

Studie	Vor der Tx	Während der Tx	Nach der Tx	Ergebnis
<i>Machtay et al.</i> [99]	SUV peak	Nicht durchgeführt	SUVpeak	2yr-OS: SUVpeak > 5 38% vs. 53% ($p=0,001$)
<i>Usmanij et al.</i> [100]	TLG	Nicht durchgeführt	TLG	Ein Rückgang der Delta-TLG um 38% korrelierte mit einem verlängerten PFS
<i>Van Elmpt et al.</i> [101]	SUVmean SUVmax	SUVmean SUVmax	Nicht durchgeführt	Bei Abnahme der SUV > 15% betrug die 2-yr-OS 92%, verglichen mit einem medianen OS von 19 Monaten, gegenüber 2-yr-OS 33% bei Patienten mit einer

				Abnahme der mittleren SUV von < 15%.
<i>Ohri et al.</i> [93]	MTV	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Medianes OS bei Patienten mit MTV < 95,4 cm ³ 23,6 vs. 13,4 Monate (p<0,001)
<i>Ohri et al.</i> [59]	MTV SUVmax	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Mediane OS bei Patienten mit MTV < 93,3 cm ³ 22,6 vs. 20 Monate (p<0,001)
<i>Bazan et al.</i> [97]	MTV	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Medianes OS bei Patienten mit MTV >32 cm ³ 14,8 vs. 29,7 Monate (p<0,001).
<i>Ohri et al.</i> [94]	MTV	Nicht durchgeführt	MTV	30-monatige kumulative Inzidenzrate von 23% für Läsionen > 25 cm ³

				im Vergleich zu 4% für Läsionen < 25 cm ³ (p=0,008)
<i>Aktuelle Studie</i>	Primärtumor- MTV	Primärtumor- MTV	Primärtumor- MTV	-Medianes OS bei Patienten mit prätherapeutischem PT-MV < 63 cm ³ 26 vs. 11 Monate (p<0,001) Medianes OS bei Patienten mit posttherapeutischem PT-MV < 25 cm ³ 23 vs. 9 Monate nach der Behandlung (p<0,001).

Tabelle 10: Zusammenfassung mehrerer Studien zu PET-Daten beim NSCLC [82]

Die vorliegende Studie ist, soweit bekannt, die erste, die sich mit der Bedeutung der dynamischen Veränderungen der PT-MV im Verlauf der CRT für die Patientenprognose befasst. Es wurde dabei herausgefunden, dass eine Reduktion der prä- bis Mittel-PT-MV bei jedem beliebigen Cutoff-Wert kein guter Prädiktor für das Gesamtüberleben ist. Allerdings stellt eine relativ kleine Anzahl von Patienten mit prä- (92,3%), mittel- (43%) und post-PT-MV-Werten (81,5%) einen limitierenden

Faktor dar und eine weitere Fortsetzung dieser Studie mit einer größeren Patientenkohorte ist im Gange. Überraschenderweise korrelierte ein Rückgang von >15% zwischen Mittel- und Post-PT-MV signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben. Der höhere prognostische Wert des zweiten Behandlungsintervalls (Mitte-PT-MV bis Post-PT-MV) deutet darauf hin, dass einige Patienten, die in den ersten drei Wochen von der Therapie zu profitieren scheinen, eine weitere Resistenz und Progression entwickeln könnten. Diese Erkenntnis erweitert unser Wissen über den Verlauf der CRT bei lokal fortgeschrittenem NSCLC und kann bei der Planung zukünftiger klinischer Studien berücksichtigt werden.

Eine weitere wichtige Limitation in dieser Analyse war ihr retrospektiver Charakter. Daher kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus stellte sich fast ein Drittel der Patientenkohorte mit dem Leistungsstatus ECOG 2 vor, für den eine Behandlung mit einer definitiven CRT aufgrund der potenziellen Toxizität sorgfältig erwogen werden sollte. Nichtsdestotrotz schlossen auch zitierte randomisierte multizentrische Phase-3-Studie zur gleichzeitigen CRT bei lokal fortgeschrittenem NSCLC etwa 40% der Patienten mit ECOG 2 ein [66, 102]. Darüber hinaus konnten andere wichtige patientenbezogene Parameter wie die akute Toxizität während und nach der Therapie sowie der Komorbiditätsindex aufgrund begrenzter Informationen in den analysierten Krankenblättern nicht angemessen bewertet werden. Dennoch standen die progressionsfreien Überlebensraten in der vorliegenden Kohorte sowie die berichteten Cutoff-Werte für prä- und post-PT-MV in engem Zusammenhang mit bereits publizierten Daten. Eine große prospektive Studie wird notwendig sein, um die aktuellen Ergebnisse zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Analyse wurden 65 Patienten mit NSCLC im Stadium III eingeschlossen. Bei allen Patienten erfolgte eine histologische Sicherung. Ein Ganzkörper-Staging wurde durchgeführt. Es erfolgte die Analyse von PET-Parametern vor, während sowie nach der geplanten thorakalen Bestrahlung mit konkomitanter oder sequenzieller Chemotherapie. Primäre Endpunkte der Arbeit waren das progressionsfreie- sowie das Gesamtüberleben.

Die PET-Untersuchungen wurde nach klinischen Standardprotokollen an gleichem Institut durchgeführt. Optimale Cutoff-Werte stellten sich für das prä-therapeutische und das post-therapeutische Primärtumor-Metabolische Volumen von 63 cm³ und 25 cm³ heraus. Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Rückgang von >15% zwischen Mitte- und Post-PT-MV mit dem Gesamtüberleben festgestellt. Der höhere prognostische Wert des zweiten Behandlungsintervalls (Mitte-PT-MV bis Post-PT-MV) deutet darauf hin, dass einige Patienten, die in den ersten drei Wochen von der Therapie zu profitieren scheinen, eine weitere Resistenz und Progression entwickeln könnten.

Zum Vergleich von Überlebensraten von verschiedenen Subgruppen wurde der Logrank-Test angewendet. Außerdem wurden patientenbezogene Faktoren getestet. Guter Allgemeinzustand (ECOG 0-1) sowie der Remissionsstatus hatten eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben.

Alle univariat analysierten signifikanten, Prognosefaktoren wie ECOG, PT-MV sowie Reduktion von Mitte- und Post-PT-MV wurde in die multivariate Analyse eingeschlossen. Für die Auswertung wurde eine Cox-Regression

angewendet.

Die folgenden Faktoren waren hierbei signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert: ECOG 0-1, prä-PT-MV < 63 cm³, post-PT-MV <25 cm³ und Reduktion von Mitte-PT-MV auf post-PT-MV >15%.

Die vorliegenden Daten aus einer Patientenkohorte mit inoperablem, lokal fortgeschrittenen NSCLC zeigten eine prognostische Rolle der PT-MV im Verlauf der definitiven CRT. Höhere PT-MV-Werte zu Zeitpunkten vor und nach der Behandlung, korrelierten mit einem schlechteren prognostischen Ergebnis. Darüber hinaus war eine mindestens 15%ige Reduktion der mittleren bis post-PT-MV signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert.

6. Literatur

1. Kasmann L, Abdo R, Eze C, et al (2020) External Validation of a Survival Score for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy. *Lung*. doi: 10.1007/s00408-019-00312-6
2. Inamura K (2017) Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol* 7:193. doi: 10.3389/fonc.2017.00193
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1709937
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
5. Taugner J, Kasmann L, Eze C, et al (2019) Survival score to characterize prognosis in inoperable stage III NSCLC after chemoradiotherapy. *Transl lung cancer Res* 8:593–604. doi: 10.21037/tlcr.2019.09.19
6. Kirchner J, Sawicki LM, Nensa F, et al (2019) Prospective comparison of (18)F-FDG PET/MRI and (18)F-FDG PET/CT for thoracic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:437–445. doi: 10.1007/s00259-018-4109-x
7. Konert T, Vogel W V, Paez D, et al (2019) Introducing FDG PET/CT-guided chemoradiotherapy for stage III NSCLC in low- and middle-income countries: preliminary results from the IAEA PERTAIN trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*

46:2235–2243. doi: 10.1007/s00259-019-04421-5

8. Pottgen C, Gauler T, Bellendorf A, et al (2016) Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable St. J Clin Oncol 34:2526–2533. doi: 10.1200/JCO.2015.65.5167
9. Harmon S, Seder CW, Chen S, et al (2019) Quantitative FDG PET/CT may help risk-stratify early-stage non-small cell lung cancer patients at risk for recurrence following anatomic resection. J Thorac Dis 11:1106–1116. doi: 10.21037/jtd.2019.04.46
10. Carvalho S, Leijenaar RTH, Troost EGC, et al (2018) 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)-Radiomics of metastatic lymph nodes and primary tumor in non-small cell lung cancer (NSCLC) - A prospective externally validated study. PLoS One 13:e0192859. doi: 10.1371/journal.pone.0192859
11. Laffon E, Lamare F, de Clermont H, et al (2014) Variability of average SUV from several hottest voxels is lower than that of SUVmax and SUVpeak. Eur Radiol 24:1964–1970. doi: 10.1007/s00330-014-3222-x
12. Pellegrino S, Fonti R, Mazziotti E, et al (2019) Total metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with non-small cell lung cancer. Ann Nucl Med 33:937–944. doi: 10.1007/s12149-019-01407-z
13. Salavati A, Duan F, Snyder BS, et al (2017) Optimal FDG PET/CT volumetric parameters for risk stratification in patients with locally advanced non-small

- cell lung cancer: results from the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:1969–1983. doi: 10.1007/s00259-017-3753-x
14. Sharma A, Mohan A, Bhalla AS, et al (2018) Role of Various Metabolic Parameters Derived From Baseline 18F-FDG PET/CT as Prognostic Markers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy. *Clin Nucl Med* 43:e8–e17. doi: 10.1097/RLU.0000000000001886
 15. Torre LA, Siegel RL, Jemal A (2016) Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 893:1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1
 16. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al (2017) European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 28:1117–1123. doi: 10.1093/annonc/mdx033
 17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:7–30. doi: 10.3322/caac.21442
 18. Roengvoraphoj O, Wijaya C, Eze C, et al (2017) Analysis of primary tumor metabolic volume during chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Rontgengesellschaft* . [et al]. doi: 10.1007/s00066-017-1229-3
 19. Manapov F, Klautke G, Fietkau R (2008) Prevalence of brain metastases immediately before prophylactic cranial irradiation in limited disease small cell lung cancer patients with complete remission to chemoradiotherapy: a single institution experience. *J Thorac Oncol* 3:652–655. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181757a76

20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11:39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
21. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559
22. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:1675–1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678
23. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10:1515–1522. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673
24. Montilla-Soler JL, Mankanji RJ, Barron BJ (2017) Oncologic 18-F-FDG PET/CT: What All Physicians Need to Know. *Am J Med*. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.006
25. Wei W, Ehlerding EB, Lan X, et al (2018) PET and SPECT imaging of melanoma: the state of the art. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:132–150. doi: 10.1007/s00259-017-3839-5

26. Donswijk ML, Hess S, Mulders T, Lam MGEH (2014) [18F]Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Gastrointestinal Malignancies. *PET Clin* 9:421–41, v–vi. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.001
27. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, et al (2017) The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:373–381. doi: 10.1007/s00259-016-3494-2
28. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, et al (2017) The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* doi: 10.1038/s41391-017-0007-8
29. Gofrit ON, Frank S, Meirovitz A, et al (2017) PET/CT With 68Ga-DOTA-TATE for Diagnosis of Neuroendocrine: Differentiation in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 42:1–6. doi: 10.1097/RLU.0000000000001424
30. Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U, et al (2016) Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol* 18:1538–1547. doi: 10.1093/neuonc/now060
31. Marom EM, Mcadams HP, Erasmus JJ, et al (1997) Staging Non – Small Cell Lung Cancer with Whole-Body PET 1. 803–809.
32. Feng M, Yang X, Ma Q, He Y (2017) Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 96:e7415. doi: 10.1097/MD.00000000000007415
33. Orlacchio A, Schillaci O, Antonelli L, et al (2007) Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT. *Radiol Med*

112:157–173. doi: 10.1007/s11547-007-0132-x

34. Divisi D, Barone M, Bertolaccini L, et al (2018) Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 10:S779–S789. doi: 10.21037/jtd.2017.12.126
35. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A (2013) Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2:1–7. doi: 10.3389/fonc.2012.00208
36. Suarez-Pinera M, Belda-Sanchis J, Taus A, et al (2018) FDG PET-CT SUVmax and IASLC/ATS/ERS histologic classification: a new profile of lung adenocarcinoma with prognostic value. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 8:100–109.
37. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England) 359:1388–1393.
38. Jelercic S, Rajer M (2015) The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours. *Radiol Oncol* 49:1–9. doi: 10.2478/raon-2013-0071
39. Nestle U, De Ruysscher D, Ricardi U, et al (2018) ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 127:1–5. doi: 10.1016/j.radonc.2018.02.023
40. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S10-9. doi:

10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754

41. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, et al (2017) Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 123:71–77. doi: 10.1016/j.radonc.2017.02.011
42. Molla M, Anducas N, Simo M, et al (2016) A comparative study of the target volume definition in radiotherapy with <<Slow CT Scan>> vs. 4D PET/CT Scan in early stages non-small cell lung cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 35:373–378. doi: 10.1016/j.remn.2016.02.003
43. Roengvoraphoj O, Pazos-Escudero M, Eze C, et al (2018) 18FDG-PET/CT for the Visualization of Inflammatory Component of Radiation-Induced Lung Injury After Stereotactic Radiotherapy. *Clin Nucl Med* 43:e87–e88. doi: 10.1097/RLU.0000000000001932
44. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
45. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50 Suppl 1:122S–50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307
46. Tauhardt E, Reissig A, Winkens T, Freesmeyer M (2014) Early detection of disease progression after palliative chemotherapy in NSCLC patients by (18)F-FDG-PET. *Nuklearmedizin* 53:197–204. doi: 10.3413/Nukmed-0644-14-01

47. Lee S-Y, Jee W-H, Yoo IR, et al (2019) Comparison of 3T diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in musculoskeletal tumours: quantitative analysis of apparent diffusion coefficients and standardized uptake values. *Br J Radiol* 20181051. doi: 10.1259/bjr.20181051
48. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al (2004) Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol* 22:3255–3260. doi: 10.1200/JCO.2004.11.109
49. Kim E, Wu H-G, Keam B, et al (2018) Significance of (18)F-FDG PET Parameters According to Histologic Subtype in the Treatment Outcome of Stage III Non-small-cell Lung Cancer Undergoing Definitive Concurrent Chemoradiotherapy. *Clin Lung Cancer*. doi: 10.1016/j.clcc.2018.08.018
50. Muto J, Hida Y, Kaga K, et al (2014) Use of maximum standardized uptake value on fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in predicting lymph node involvement in patients with primary non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 34:805–810.
51. Jiang XE, Xu T, Wei Q, et al (2018) DNA repair capacity correlates with standardized uptake values from (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med* 4:109–116. doi: 10.1016/j.cdtm.2018.05.003
52. Burger IA, Casanova R, Steiger S, et al (2016) 18F-FDG PET/CT of Non-Small Cell Lung Carcinoma Under Neoadjuvant Chemotherapy: Background-Based Adaptive-Volume Metrics Outperform TLG and MTV in Predicting

- Histopathologic Response. J Nucl Med 57:849–854. doi: 10.2967/jnumed.115.167684
53. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, et al (2012) Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. Eur J Radiol 81:4179–4184. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.07.009
 54. Anwar H, Vogl TJ, Abougabal MA, et al (2018) The value of different (18)F-FDG PET/CT baseline parameters in risk stratification of stage I surgical NSCLC patients. Ann Nucl Med 32:687–694. doi: 10.1007/s12149-018-1301-9
 55. Chung HH, Kim JW, Han KH, et al (2011) Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 120:270–274. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.11.002
 56. Lee JW, Kang CM, Choi HJ, et al (2014) Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative (1)(8)F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer. J Nucl Med 55:898–904. doi: 10.2967/jnumed.113.131847
 57. Bazan JG, Duan F, Snyder BS, et al (2017) Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668 / RTOG 0235. Eur J Nucl Med Mol Imaging 17–24. doi: 10.1007/s00259-016-3520-4
 58. Park S, Kim HJ, Choi C-M, et al (2016) Predictive factors for a long-term response duration in non-squamous cell lung cancer patients treated with pemetrexed. BMC Cancer 16:417. doi: 10.1186/s12885-016-2457-0
 59. Ohri N, Duan F, Snyder BS, et al (2016) Pretreatment 18F-FDG PET Textural

- Features in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Nucl Med* 57:842–848. doi: 10.2967/jnumed.115.166934
60. Jreige M, Letovanec I, Chaba K, et al (2019) (18)F-FDG PET metabolic-to-morphological volume ratio predicts PD-L1 tumour expression and response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:1859–1868. doi: 10.1007/s00259-019-04348-x
61. Korzets Ceder Y, Fenig E, Popvtzer A, et al (2018) Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors, yes we can! *Radiat Oncol* 13:77. doi: 10.1186/s13014-018-1017-y
62. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24:4833–4839. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5937
63. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al (2019) Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 37:1316–1325. doi: 10.1200/JCO.18.00622
64. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3
65. Wang W-W, Wang S-J, Zhou Z-R (2016) Did dose escalated radiotherapy in

- stage III non-small cell lung cancer improve overall survival? *J Thorac Dis* 8:3338–3342. doi: 10.21037/jtd.2016.11.13
66. Liang J, Bi N, Wu S, et al (2017) Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 28:777–783. doi: 10.1093/annonc/mdx009
67. Hansen O, Knap MM, Khalil A, et al (2017) A randomized phase II trial of concurrent chemoradiation with two doses of radiotherapy, 60Gy and 66Gy, concomitant with a fixed dose of oral vinorelbine in locally advanced NSCLC. *Radiother Oncol* 123:276–281. doi: 10.1016/j.radonc.2017.03.017
68. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol* 16:187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0
69. Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al (2015) Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 33:2100–2105. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2360
70. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al (2017) Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review.

JAMA Oncol 3:1120–1129. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4280

71. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, et al (2016) GILT-A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Rontgengesellschaft* . [et al] 192:216–222. doi: 10.1007/s00066-016-0941-8
72. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al (2013) Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 8:1181–1189. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182988348
73. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774
74. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
75. Rowell NP, Gleeson F V (2002) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14:338–351.
76. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al (1980) The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1–9. doi: 10.1016/0360-3016(80)90195-9

77. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al (1981) The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:891–895. doi: 10.1016/0360-3016(81)90005-5
78. Hartgerink D, van der Heijden B, De Ruyscher D, et al (2018) Stereotactic Radiosurgery in the Management of Patients With Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Indications, Decision Tools and Future Directions. *Front Oncol* 8:154. doi: 10.3389/fonc.2018.00154
79. Huang W, Zhou T, Ma L, et al (2011) Standard uptake value and metabolic tumor volume of (1)(8)F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1628–1635. doi: 10.1007/s00259-011-1838-5
80. Huber RM, Borgmeier A, Flentje M, et al (2010) Concurrent chemoradiation therapy with docetaxel/cisplatin followed by docetaxel consolidation therapy in inoperable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: results of a phase I study. *Clin Lung Cancer* 11:45–50. doi: 10.3816/CLC.2010.n.007
81. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al (2006) Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 24:4397–4404. doi: 10.1200/JCO.2005.05.4163
82. Roengvoraphoj O, Wijaya C, Eze C, et al (2018) Analysis of primary tumor metabolic volume during chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell

- lung cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 194:107–115. doi: 10.1007/s00066-017-1229-3
83. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al (1991) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417–423.
 84. Curran WJJ, Paulus R, Langer CJ, et al (2011) Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 103:1452–1460. doi: 10.1093/jnci/djr325
 85. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al (1995) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:198–205. doi: 10.1093/jnci/87.3.198
 86. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S (1996) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 14:1065–1070. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1065
 87. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326:524–530. doi: 10.1056/NEJM199202203260805
 88. Walter MA (2019) The Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in the Workup of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw open*

2:e1915873. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15873

89. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* (80-) 324:1029 LP-1033. doi: 10.1126/science.1160809
90. Lee HY, Choi WH, Yoo IR, et al (2020) Prognostic value of 18F-FDG PET parameters in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with induction chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 16:70–74. doi: 10.1111/ajco.13288
91. Seban R-D, Mezquita L, Berenbaum A, et al (2020) Baseline metabolic tumor burden on FDG PET/CT scans predicts outcome in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:1147–1157. doi: 10.1007/s00259-019-04615-x
92. Chung MK, Jeong H, Park SG, et al (2009) Metabolic Tumor Volume of [18 F] -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography Predicts Short-Term Outcome to Radiotherapy With or Without Chemotherapy in Pharyngeal Cancer. *i*:5861–5868. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3290
93. Ohri N, Piperdi B, Garg MK, et al (2015) Pre-treatment FDG-PET predicts the site of in-field progression following concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 87:23–27. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.10.016
94. Ohri N, Bodner WR, Halmos B, et al (2017) 18F-Fluorodeoxyglucose/Positron Emission Tomography Predicts Patterns of Failure After Definitive Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 97:372–380. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.031

95. Cook GJR, Yip C, Siddique M, et al (2013) Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? J Nucl Med 54:19–26. doi: 10.2967/jnumed.112.107375
96. Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, et al (2015) 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. J Nucl Med 56:38–44. doi: 10.2967/jnumed.114.144055
97. Bazan JG, Duan F, Snyder BS, et al (2017) Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668/RTOG 0235. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44:17–24. doi: 10.1007/s00259-016-3520-4
98. Markovina S, Duan F, Snyder BS, et al (2015) Regional Lymph Node Uptake of [(18)F]Fluorodeoxyglucose After Definitive Chemoradiation Therapy Predicts Local-Regional Failure of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of ACRIN 6668/RTOG 0235. Int J Radiat Oncol Biol Phys 93:597–605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.026
99. Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al (2013) Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. J Clin Oncol 31:3823–3830. doi: 10.1200/JCO.2012.47.5947

100. Usmanij EA, de Geus-Oei L-F, Troost EGC, et al (2013) 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 54:1528–1534. doi: 10.2967/jnumed.112.116921
101. van Elmpt W, Ollers M, Dingemans A-MC, et al (2012) Response assessment using 18F-FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 53:1514–1520. doi: 10.2967/jnumed.111.102566
102. Manapov F, Eze C (2017) Survival advantage for etoposide/cisplatin over paclitaxel/carboplatin concurrent chemoradiation in patients with inoperable stage III NSCLC: a subgroup analysis for ECOG 2 patients would be of great interest. *Ann Oncol*. doi: 10.1093

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Belka meinen großen Dank aussprechen, der mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt hat.

Besonderer Dank gebührt auch meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Manapov, für seine hervorragende Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit sowie für seine zuverlässige und hilfreiche Unterstützung.

Einen wichtigen Beitrag leistete mein Mann, Olarn Roengvoraphoj, indem er immer mit viel Geduld, Rat, produktiven Gesprächen und lieben Wörtern für mich da ist.

Bei dieser Gelegenheit gilt mein Dank an nuklearmedizinischem Kollegen, Dr. Erik Mille für die angenehme und zielführende Kooperation.

Des Weiteren muss ich Dr. Eze und Dr. Dantes meinen herzlichen Dank für seine Mithilfe bei der Manuskripterstellung ausdrücken.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich meinen Eltern Adi und Theresia sehr. Auch möchte ich mich bei meinen Geschwister Meliana und Weliana für die moralische Unterstützung bedanken.

Zuletzt muss ich allen beteiligten Personen Danke äußern, die mich im Rahmen dieser Dissertation durch ihre Unterstützung und Bemühungen bewegt haben.

8. Eidesstattliche Versicherung

Wijaya, Cherylina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Analyse des metabolischen Primärtumorzusatzens im Verlauf der
Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 30.06.2020

Cherylina Wijaya